

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 311

Travail du Laboratoire de Chimie Organique et Toxicologie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon,
du Laboratoire d'Hygiène Appliquée de l'Institut Bactériologique de Lyon

Contribution à l'étude
des
Oxycarbonémies légères

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 18 Juillet 1941

PAR

Francisque SIMON

Ex-Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon

Chef de Laboratoire de Clinique Médicale à la Faculté

Assistant à l'Institut Bactériologique

Né le 15 Mars 1913, à ECULLY (Rhône)



LYON

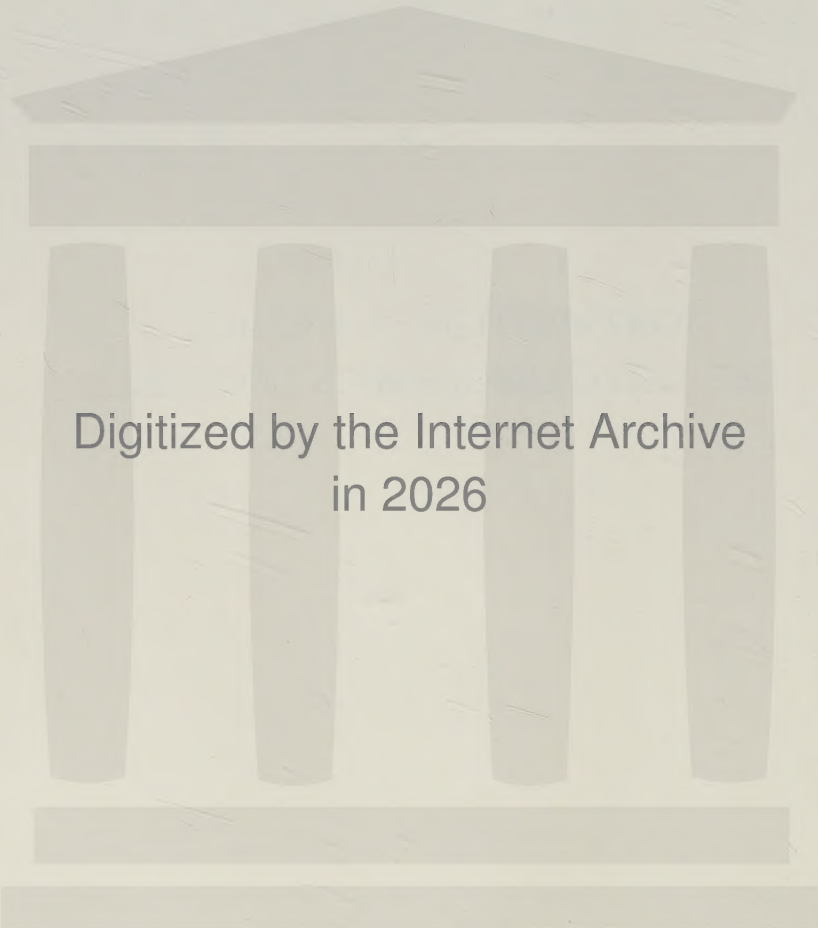
BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1941

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES OXYCARBONÉMIES LÉGÈRES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554211_0014

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 311

Travail du Laboratoire de Chimie Organique et Toxicologie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon,
du Laboratoire d'Hygiène Appliquée de l'Institut Bactériologique de Lyon

Contribution à l'étude
des
Oxycarbonémies légères

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 18 Juillet 1941

PAR

Francisque SIMON

Ex-Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon
Chef de Laboratoire de Clinique Médicale à la Faculté
Assistant à l'Institut Bactériologique
Né le 15 Mars 1913, à ECULLY (Rhône)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1941

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire.....	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MORFL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT.
NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZEY
BERARD, COURMONT, GUIART, PIERY

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. FROMENT SAVY.
Cliniques chirurgicales.....	PATEL. ERACHE (En mission)
Clinique obstétricale et Accouchements.....	VORON.
Clinique ophtalmologique	BONNET.
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	FAVRE.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	LEPINE (J.).
Clinique médicale infantile	MOURIQUAND.
Clinique gynécologique	COTTE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	REBATTU.
Clinique urologique	CIBERT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	TAVERNIER.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	X...
Clinique des maladies infectieuses.....	J. CHALIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS.
Chimie biologique et médicale.....	FLORENCE.
Chimie organique et Toxicologie.....	MOREL.
Matière médicale et Botanique.....	MANCEAU.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	X...
Anatomie	LATARJET.
Histologie	POLICARD.
Physiologie	HERMANN.
Pathologie interne.....	CORDIER.
Pathologie générale et thérapeutique.....	CADE.
Anatomie pathologique.....	J.-F. MARTIN.
Chirurgie opératoire.....	SANTY.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....	ARLONG (F.).
Médecine légale.....	MAZEL.
Hygiène	ROCHAIX.
Pharmacie et Pharmacologie.....	LEULIER.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	X...

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....	MM. THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie.....	NOEL.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	P. RAVAUULT	CLAVEL	FROMENT (R.).
CHAMBON	PIGEAUD	LEVRAT	MARTIN (P.-E.).
REVOL	CROIZAT	BANSSILLON	MOUNIER-KUHN
ENSELME	DELORE	MALLET-GUY	BROUSSY
SEDALLIAN	JOSSERAND	ROMAN	PIFFAULT
CREYSSEL	MORIN	PEYCELON	
DE ROUGEMONT	BERTRAND	JOURDAN	

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. MOREL, *président* ; ROCHAIX, *assesseurs*
MAZEL et CHAMBON.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

En gage de reconnaissance infinie et de profonde affection.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. MOREL

Professeur de Chimie Organique et de Toxicologie
Membre Correspondant de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. ROCHAIX

Professeur d'Hygiène
Sous-Directeur de l'Institut Bactériologique
Membre du Conseil Supérieur d'Hygiène de France
Officier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MAZEL

Professeur de Médecine Légale
Officier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. CHAMBON

Pharmacien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
ET DES HÔPITAUX DE LYON

A MES CAMARADES
DE L'INTERNAT EN PHARMACIE

A MES AMIS

AVANT-PROPOS

Ce travail a été entrepris sous la direction de M. le Professeur agrégé Chambon. Il est peu de questions, croyons-nous, qui aient donné lieu à des affirmations aussi contradictoires que celles des petites oxycarbonémies.

Monsieur le Professeur Morel nous a fait l'honneur de nous admettre dans son laboratoire. Nous avons toujours trouvé auprès de lui l'accueil le plus aimable. En acceptant la présidence de cette thèse, il nous donne une nouvelle preuve de sa bienveillance. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre très respectueuse et profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Rochaix, dont nous avons l'honneur d'être l'assistant, a bien voulu nous donner toutes les facilités pour effectuer, dans son service de l'Institut Bactériologique, les recherches nécessaires à l'élaboration de ce travail. Nous le prions de bien vouloir accepter nos respectueux remerciements.

Monsieur le Professeur Mazel, en acceptant de faire partie de notre Jury, nous donne une preuve de sa bienveillante sympathie. Nous lui exprimons toute notre gratitude pour l'intérêt qu'il nous porte.

Monsieur le Professeur agrégé Chambon fut notre Maître à la Faculté et dans les Hôpitaux. Nous témoi-

gnant à maintes reprises son amitié, nous ne savons comment exprimer la profonde reconnaissance et l'affection respectueuse que nous avons pour lui.

Monsieur le Professeur Savy nous a fait le grand honneur de nous admettre comme chef de laboratoire de la Clinique Médicale. Pendant les années que nous venons de passer auprès de lui en cette qualité, l'intérêt qu'il nous a porté a été un précieux encouragement. Nous l'assurons respectueusement de toute notre gratitude.

Monsieur le Professeur Favre, au cours des semestres d'Internat en pharmacie que nous avons passés dans son service, nous a accueilli avec une amicale bienveillance. Nous ne saurions lui exprimer en quelques mots toute notre reconnaissance et notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur Florence a bien voulu nous admettre dans son laboratoire. Tous les témoignages que nous pourrions lui donner n'expriment qu'imparfaitement notre reconnaissance.

Nos remerciements iront aussi à Monsieur le Docteur Rizard, Pharmacien des Hôpitaux, dont nous avons pu apprécier la grande bienveillance à notre égard.

Nous nous inclinons avec un profond respect devant la mémoire de notre Maître de stage, M. A. Oboussier, et nous sommes heureux d'adresser nos sentiments de gratitude à M. J. Oboussier, Docteur en pharmacie, qui nous initia à la vie pharmaceutique.

Nous remercions, enfin, notre camarade le Docteur Bourret, Chef de Clinique, pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée au cours de ce travail.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EDS OXYCARBONÉMIES LÉGÈRES

INTRODUCTION

Parmi les intoxications produites par les gaz et d'une façon plus générale entre toutes les intoxications, l'intoxication oxycarbonique est de beaucoup la plus fréquente. Elle est extrêmement graduée dans ses formes cliniques et va de l'intoxication massive, brutale, foudroyante, à l'intoxication lente, chronique, à formes plus ou moins frustes, lesquelles, bien souvent, ne sont pas rapportées à leur véritable cause. Alors que la forme aiguë est, soit accidentelle, soit le fait d'un suicide, la forme chronique est en général d'origine professionnelle ou le résultat d'une inobservation des règles d'hygiène générale.

L'intoxication aiguë a été étudiée par de nombreux auteurs, et tout spécialement par M. Nicloux [1], qui ont précisé les lésions anatomo-pathologiques, l'action physiopathologique de l'oxyde de carbone et en ont décrit les symptômes cliniques, les méthodes de recherche ou de dosage, la conduite thérapeutique.

Par contre, l'oxycarbonisme chronique fut long-

[1] M. NICLOUX. — L'oxyde de carbone et l'intoxication oxycarbonique. Masson, édit., Paris, 1925.

temps laissé dans l'oubli; d'ailleurs cette intoxication n'est pas admise par tous les auteurs [2, 3]. C'est ce que constate V. Balthazard : « Si nous avons de bonnes raisons pour croire à la réalité de l'intoxication chronique, l'étude en est bien peu avancée ». Or, c'est une intoxication qui, par sa fréquence, mérite une place importante en toxicologie, et cette fréquence peut être rapportée à trois causes principales :

1° La grande toxicité de ce gaz ;

2° Son insidiosité : l'oxyde de carbone est un gaz incolore, inodore, facilement diffusible ;

3° Sa facilité de formation et son utilisation indirecte dans le gaz d'éclairage.

Les stigmates cliniques et les circonstances étiologiques de cette intoxication chronique ont été souvent étudiés. Une thèse récente en fait une bonne mise au point [4]. Par contre, l'étude chimique, c'est-à-dire la mise en évidence de l'oxyde de carbone dans l'air respiré par le malade et surtout dans son sang, s'avère plus délicate, étant donné les quantités très faibles de ce gaz.

Dans ce travail, nous nous sommes attachés à la question du dosage de l'oxyde de carbone dans le sang de personnes présentant une intoxication chronique, et nous en avons comparé les résultats avec des cas normaux et pathologiques. Pour cela, nous avons utilisé la méthode au sang décrite par M. Nicloux et modifiée par M. Chambon.

[2] LORIGA. — *B. I. T.*, Genève, 1937, fasc. 89.

[3] HEUBNER. — *Klin. Wochenschr.*, 1937, 16, 168.

[4] H. WEIGERT. — *Thèse Méd. Lyon*, 1934.

Nous ne voudrions pas terminer cet exposé sans rendre hommage aux remarquables travaux de M. Nicloux et à son ouvrage sur l'oxyde de carbone, auquel nous avons fait de larges emprunts.

PLAN DE NOTRE TRAVAIL :

Première partie

GÉNÉRALITÉS.

Chapitre premier. — Causes principales de l'intoxication chronique :

Gaz d'éclairage ;

Combustibles divers ;

Moteurs à essence, etc.

Chapitre II. — Pathogénie de l'intoxication oxycarbonée :

dans les formes aiguës ;

dans les formes chroniques.

Chapitre III. — Travaux antérieurs sur l'oxycarbonisme normal.

Deuxième partie

TRAVAUX PERSONNELS.

Chapitre premier. — Exposé des techniques employées :

Micro-eudiométrie ;

Spectroscopie.

Chapitre II. — Résultats comparés des deux méthodes.

Chapitre III. — Oxyde de carbone normal.

Chapitre IV. — Oxyde de carbone chez les intoxiqués chroniques.

Chapitre V. — Dosage de l'oxyde de carbone dans les suites de l'intoxication aiguë.

Chapitre VI. — Oxyde de carbone dans diverses affections pathologiques.

Chapitre VII. — Interprétations.

CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE.

PREMIÈRE PARTIE

GÉNÉRALITÉS
SUR L'INTOXICATION OXYCARBONIQUE

CHAPITRE PREMIER

CAUSES PRINCIPALES DE L'INTOXICATION CHRONIQUE

Avant de passer en revue les sources habituelles de l'oxyde de carbone, il est intéressant de rappeler que ce gaz existe normalement dans la nature.

Ainsi, sa présence a été signalée dans le régime minéral : gaz émanés près des puits de pétrole, gaz volcaniques (Moissan).

Dans le règne végétal, on l'a signalé dans les flotteurs d'une algue géante du Pacifique [5] et il ne se forme qu'en présence d'oxygène.

Enfin, divers auteurs, et en particulier M. Nicloux [6], ont démontré son existence dans le sang normal.

On pourrait ainsi définir les circonstances de sa formation :

L'oxyde de carbone, de formule CO , se produit dans la combustion de substances carbonées, chaque fois que l'oxygène n'est pas en quantité suffisante

[5] LANGDON et GAILEY. — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1920, 17, 641.

[6] M. NICLOUX. — *Loc. cit.*, p. 12.

pour assurer la transformation intégrale du carbone en anhydride carbonique, de formule CO_2 .

Les causes de l'intoxication oxycarbonée sont nombreuses ; d'après la nomenclature de Kobert et Hayhurst, cités par Sayers [7], il n'y aurait pas moins de 24 sources possibles de l'oxyde de carbone, toutes exclusivement du domaine industriel. Nous n'envisagerons ici que les causes principales de l'oxycarbonisme chronique.

I. — GAZ D'ÉCLAIRAGE

L'oxyde de carbone étant un des constituants importants du gaz d'éclairage, celui-ci devient de ce fait une cause fréquente d'intoxication. Or, son emploi pour les usages domestiques ou industriels est de plus en plus étendu. Si des teneurs de 5 à 10 % d'oxyde de carbone sont normales, depuis l'emploi du gaz « à l'eau », ces chiffres ont doublé et triplé [8]. De ce fait, la toxicité du gaz d'éclairage a singulièrement augmenté, à tel point que l'Académie de Médecine, à plusieurs reprises [9], s'est intéressée à la fréquence et à la gravité des cas d'intoxication oxycarbonée.

D'autre part, on a cherché à rendre le gaz d'éclairage

[6] SAYERS et DAVENPORT. — *Public health bulletin*, avril 1925, n° 150.

[8] THAU. — *Gas. u. Wasserfach.*, 1930, 73, n° 15, 748.

[9] Ch. FLANDIN. — *Ac. de Méd.*, 4 fév. 1941.

BINET. — *Ac. de Méd.*, 25 fév. 1941.

rage moins toxique [10], mais sans aboutir à des résultats pratiques.

Les conditions suivant lesquelles l'air atmosphérique est vicié par le gaz d'éclairage sont très variables : par exemple, rupture de canalisations enfouies dans le sol ; fuite banale dont le mécanisme est toujours le même : robinets mal fermés, usure du caoutchouc reliant la canalisation à l'appareil d'utilisation...

II. — COMBUSTIBLES

D'une façon générale, la combustion incomplète des corps, utilisés comme agents de chauffage ou à titres divers dans l'industrie, produit de l'oxyde de carbone. C'est le cas des poêles à combustion lente, des calorifères à air chaud [11], des fours à chaux, des hauts-fourneaux, des usines à gaz [12].

Certaines professions sont donc particulièrement exposées [13] et il était classique autrefois de montrer la fréquence de l'oxycarbonisme chronique, véritable maladie professionnelle des cuisiniers, des repasseuses, des tailleurs, des blanchisseurs, des apprêteurs. Cette liste, quoique importante, garde à l'heure actuelle toute sa valeur.

[10] KOHN-ABREST. — *Ann. d'Hygiène*, 1937, p. 12.

[11] HIRTZ. — *Bull. Méd.*, 1909, p. 35.

[12] HEIM DE BALZAC, AGASSE, LAFONT et FEIL. — *P. M.*, 1927, 35, 529.

[13] FARMER et CRISTENDEN. — *Journ. industr. Hyg.*, 1929, 11, 328.

KOELSCH. — *Arbeitsschutz*, 1933, 4, 80.

HOFFMANN. — *Zbl. Gewerbehyg.*, 1936, 23, 207.

Mais on ne saurait trop insister sur ce fait, mentionné autrefois par Grehan, que l'écrasement d'une flamme de gaz par une paroi froide entraîne la production d'une quantité notable d'oxyde de carbone. Cette expérience est réalisée chaque jour par la cuisinière qui place sur le fourneau à gaz une bassine pleine d'eau froide [14] ; de même pour les chauffebains.

Enfin, il n'est pas douteux que l'évacuation défectueuse des produits de la combustion est une cause non négligeable d'intoxication oxycarbonique chronique [15]. Tel pourra être ainsi empoisonné, n'ayant pas de feu dans son logement, par le poêle de l'appartement de l'étage inférieur, si les gaines de cheminée communiquent entre elles au lieu d'être isolées.

III. — MOTEURS A EXPLOSION

L'accroissement considérable de la circulation automobile a créé une cause nouvelle d'oxycarbonisme chronique. Il semble démontré [16] que les moteurs à essence produisent une quantité d'oxyde de carbone notablement plus élevée que les moteurs à huile lourde ou les gazogènes. Mais si un certain

[14] KLING et FLORENTIN. — *C. R.*, 1919, 169, 1404.

[15] KOHN-ABREST. — *Ch. et Industr.*, 1922, 7, 590, et *Ann. d'Hygiène*, 1936, p. 583.

[16] DAUTREBANDE. — *Les gaz toxiques*. Masson, édit., Paris, 1933.

GILBRIN. — *Prog. Méd.*, avril 1939, p. 548.

HOLTZ, BERGER, ELLIOT et SCHRENK. — *Ch. industr.*, avril 1941, p. 336.

nombre d'auteurs [17] ont voulu y trouver une nouvelle source de pollution de l'atmosphère des grandes villes, d'autres [18] sont d'avis opposé.

Cependant, il est certain que des intoxications plus ou moins graves ont été observées, tout particulièrement dans des espaces confinés au cours du fonctionnement des moteurs. Ces faits ont été surtout signalés chez les aviateurs, dans les garages [19], dans les voitures automobiles fermées [20], par suite d'échappement défectueux des gaz ou de fissuration de planchers.

Par contre, Graefe [21] n'attribue pas ces accidents uniquement à la formation d'oxyde de carbone, mais à celle de corps, comme des hydrocarbures non saturés ou même des aldehydes, dont l'activité toxique est plus violente et plus rapide que celle de l'oxyde de carbone.

IV. — TABAC

Cette source d'oxyde de carbone que constituerait

- [17] BILLAZ. — *La vie technique et industr.*, 1926, VI, 2.
VIGNE. — *L'Avenir médical*, 1936, p. 260.
DEROBERT. — L'atmosphère viciée des locaux d'habitation et de travail. *Act. Scient. et Industr.*, n° 415.
- [18] FROBOESE. — *Gesundh. Ing.*, 1931, 54, 113.
- [19] WINKELMANN. — *Zentralbl. gewerbehyg. Unfallwerth.*, 1934, 21, 16.
BURREL et GAUGER. — *Chem. Abstracts*, 1919, 13, 2720.
SCHMIDT-LAMBERG. — *Zentralbl. Gewerbehyg. Unfallwerth.*, 1929, 16, 304.
BELLON. — *Ann. d'Hygiène*, 1934, p. 736.
- [20] MAUPETIT et STEPHANI. — *Journ. Méd. de Bordeaux*, 1938, p. 553.
- RANWEZ. — *Bull. Ac. Roy. de Méd. de Belgique*, 1924, 4, 126.
- [21] GRAEFE. — *Petroleum*, 1934, 30, 1.

pour le fumeur l'inhalation de la fumée de tabac paraît minime, mais elle ne serait pas à dédaigner, semble-t-il, dans le cas d'intoxication chronique.

Certains auteurs l'admettent [22] et montrent que l'oxyde de carbone entre pour une grande part dans les phénomènes toxiques provoqués par la fumée de tabac [23].

Par contre, il semblerait, d'après de nombreux travaux [24], que la toxicité de ce gaz n'entre pas en ligne de compte et que seule la nicotine est responsable des accidents observés. On a accusé aussi la substance employée (glycérine) pour conserver au tabac sa fraîcheur [25].

V. — EXPLOSIFS

Signalons enfin les quantités considérables d'oxyde de carbone produites par la décomposition de certains explosifs utilisés au cours des guerres [26] ou dans les mines. Dans ce cas, il est vrai, on observe surtout des intoxications aiguës. Néanmoins, il peut

- [22] WOTZKA. — *Klin. Wochen.*, 1937, 16, 24 et 501.
ERISHMANN. — *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1939, 65, 1522.
ROFFO. — *Bol. inst. med. exptl. estud. cancer*, 1938, 14, 689.
- [23] WITAS. — *L'Algérie Médicale*, 1933, IV^e série, n^o 71 ; *P. M.*, 1936, p. 1165.
SCHMIDT. — *Klin. Wochenschr.*, 1939, 18, 938.
- [24] FLEIG. — *C. R. Ac. Sc.*, 1908, 146, 776.
WRIGHT et MOFFAT. — *The Journ. of the Am. Med. Assoc.*, 1934, 103.
TOURNADE. — *Soc. de path. comp.*, 11 mai 1937.
- [25] *P. M.*, 11 avril 1936, p. 618.
- [26] DINOIRE. — *Thèse Méd. Paris*, 1920.
MONIATTE. — *Strasbourg Médical*, 1937, p. 287.

se manifester des intoxications chroniques dans diverses professions : mineur, carrier, où l'emploi d'explosifs nitrés est d'usage courant.

Nous venons de voir très brièvement les causes les plus fréquentes de l'oxycarbonisme chronique ; ceci nous amène donc à envisager l'action de l'oxyde de carbone à doses minimales.

CHAPITRE II

PATHOGENIE DE L'INTOXICATION OXYCARBONIQUE

Au cours de l'intoxication lente, on ne trouve pas de lésions spécifiques, car elle détermine un ensemble de troubles fonctionnels, sans substratum nettement défini. Il nous semble donc logique de chercher un appui dans les conceptions que nous avons de l'effet de l'oxyde de carbone sur l'organisme, au cours des intoxications aiguës.

PATHOGENIE DE L'INTOXICATION AIGUE

a) ACTION DE L'OXYDE DE CARBONE

C'est à F. Leblanc que revient le mérite d'avoir prouvé l'action toxique de l'oxyde de carbone. Puis, Cl. Bernard montre le mécanisme de l'empoisonnement, en notant que « l'oxyde de carbone déplace l'oxygène du sang ». Hufner, dès 1883, admet qu'il existe un équilibre entre l'oxyhémoglobine (Hb O_2) et l'oxyde de carbone d'une part, la carboxyhémo-

globine (Hb CO) et l'oxygène d'autre part, conformément à la loi d'action de masse. Cette hypothèse ne fut pas admise par tous au début et il fallut les remarquables travaux de M. Nicloux pour en démontrer la réalité ; voici d'ailleurs ses conclusions [27] : « L'hémoglobine des globules sanguins, mise au contact de mélanges d'oxyde de carbone et d'oxygène, se combine aux deux gaz dans des proportions définies par leur tension respective dans le mélange et régies par la loi d'action des masses, suivant la réaction :



se traduisant par l'expression :

$$K = \frac{C(\text{Hb O}_2) \times C(\text{CO})}{C(\text{Hb CO}) \times C(\text{O}_2)}$$

La valeur de K variant avec l'espèce animale.

Si, au lieu de considérer des mélanges d'oxyde de carbone et d'oxygène, on considère des mélanges d'oxyde de carbone et d'air, la quantité de Hb CO formée est fonction, non pas de la tension partielle de l'oxyde de carbone dans le mélange gazeux total, mais de sa proportion vis-à-vis de l'oxygène seulement. Il en résulte que, pour une proportion déterminée d'oxyde de carbone dans l'oxygène ou dans l'air, il existe une proportion non moins déterminée d'Hb O₂ et de Hb CO dans le sang ».

Il se produit donc un équilibre, long à établir, mais invariable lorsqu'il est atteint : « l'hémoglobine se

[27] NICLOUX. — *Loc. cit.*, p. 75 et 97.

partage entre les deux gaz actifs, un volume d'oxyde de carbone agissant comme 250 volumes d'oxygène ».

A part cette première théorie où l'oxyde de carbone agirait exclusivement sur l'hémoglobine globulaire [28], une seconde conception admet une action élective qui s'exercerait sur divers tissus, et en particulier sur le système nerveux, accordant à ce gaz le rôle de poison [29]. Mais les lésions observées au niveau des centres nerveux ne semblent pas être différentes de celles que l'on observe au cours des autres asphyxies [30].

L'anoxémie, enfin, qu'engendre l'oxyde de carbone, entraîne des perturbations secondaires vaso-motrices, cardiaques [31] ou humorales [32] pouvant agir pour leur propre compte, en particulier le métabolisme des glucides semble être lésé [33].

b) SYMPTÔMES DE L'INTOXICATION AIGUE

Hartridge a particulièrement bien décrit les signes de l'intoxication aiguë. Expérimentant sur lui-même,

[28] LALLEMAND. — *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1929, 36, 65.

[29] WEIGERT. — *Thèse méd. Lyon*, 1934, p. 56.

[30] HOKE. — *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1907, 56, 201.

CHEVALLIER et DESOILLE. — *Ann. de Méd.*, 1930, 28, 56.

DESOILLE. — *Thèse Méd. Paris*, 1932.

[31] LOEPER, VARAY et CHASSAGNE. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1941, p. 297.

BECK et SUTER. — *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 1938, 110, 1982.

[32] KANDIBA et DAWYDOWA. — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 100, 788.

LUIGI DI PRISCO. — *Sperimentale*, 1932, 86, 445.

[33] SHOZO MIKAMI. — *Tohoku Journ. exptl. Med.*, 1926, 8, 113.

TAKESHI INONE. — *Tohoku Journ. exptl. Med.*, 1935, 27, 122.

SCHULZE. — *Arch. exptl. Path. Pharmacol.*, 1936, 180, 649.

MOESCHLIN. — *Acta Med. Scand.*, 1939, 102, 140.

il ne note au début aucun symptôme anormal, puis, à des concentrations plus élevées, de l'angoisse et un éblouissement à la suite d'un mouvement. M. Nicloux [34] remarque que « la mort arrive, chez le chien, apparemment sans souffrance et sans que l'animal réagisse d'une façon spéciale ».

c) QUANTITÉ D'OXYDE DE CARBONE

Le degré d'intoxication est exprimé, à la suite des travaux de Balthazard et Nicloux, comme « le rapport de l'hémoglobine oxycarbonée à l'hémoglobine totale » ; c'est le coefficient d'empoisonnement. La mort survient, en règle générale, lorsque 68 % de l'hémoglobine totale est fixé à l'état de combinaison oxycarbonée ; c'est-à-dire lorsque le coefficient d'empoisonnement est de 0,68. Il est intéressant de noter qu'il en serait de même lorsque, par spoliation sanguine, on atteint ce degré d'élimination du pigment respiratoire.

PATHOGENIE DE L'INTOXICATION CHRONIQUE

a) ACTION DE L'OXYDE DE CARBONE

Alors que la théorie de l'action anoxémique garde toute sa valeur physiologique lorsqu'elle s'applique aux intoxications aiguës, elle ne peut rendre compte

[34] M. NICLOUX. — *Ann. d'Hyg. pub. ind. et soc.*, p. 646.

seule des phénomènes d'intoxication chronique. En effet, l'oxyde de carbone ne provoque des troubles que lorsqu'une quantité importante d'hémoglobine a été soustraite à l'hématose. M. Nicloux [24] et divers auteurs admettent que les concentrations inférieures à 1/5000 sont sans action sur l'organisme. On a signalé aussi un degré considérable d'accoutumance de l'homme à de faibles concentrations d'oxyde de carbone [35].

Cependant, expérimentalement [36], on a pu reproduire des intoxications chroniques. Des faits analogues furent aussi observés chez des personnes respirant une atmosphère dont la teneur en oxyde de carbone variait de 1/1000 à 1/10.000 [37].

Il intervient aussi d'autres facteurs, dont il n'est pas toujours possible de préciser la nature.

La durée [38], la répétition de l'intoxication, le facteur « terrain » [39], le sexe même [40], ont une importance évidente.

Enfin, comme nous venons de le voir dans l'intoxication aiguë, l'oxyde de carbone, même à doses très faibles, entraîne des altérations secondaires de l'organisme. Celles-ci seraient comparables, d'après

[35] KILLICK. — *Journ. Physiol.*, 1936, 87, 41.

[36] SUPCLE. — *Gas. u. Wasserfach.*, 1934, 77, 825.

VALCHERA. — *Med. lavora*, 1936, 27, 355.

[37] COURMONT, MOREL et MOURIQUAND. — *C. R. Ac. de Méd.*, 1910, p. 491.

SYMANSKI. — *Arch. Cewerbe Pathol.*, 1935, 4, 199.

[38] GRASSBERGER. — *Wien. Med. Wochenschr.*, 1935, 761, 733.

[39] WEIGERT. — *Loc. cit.*, p. 70.

[40] BURESCH. — *Archiv. Gewerbe Path. u. Gewerbehyg.*, 1934, 5, 210.

certain auteurs [41] à ceux d'une exposition prolongée à une tension basse d'oxygène. Ces atteintes fonctionnelles, qui peuvent paraître dominer de loin la symptomatologie de l'intoxication chronique, ont été longuement étudiées à Lyon par le Pr. Paviot.

Dans ces cas d'empoisonnement, il est commun d'observer des troubles respiratoires, mais le point capital semble, d'après Weigert, être celui de la genèse de la tuberculose pleurale ou pulmonaire. « L'intoxication chronique doit être envisagée comme un facteur d'anergie de l'organisme vis-à-vis du bacille de Koch. Son action, jointe souvent à de mauvaises conditions d'hygiène ou à une autre intoxication (alcoolisme le plus souvent) abaisse le seuil de résistance, diminuant les moyens de défense » [42].

De même, des lésions du système nerveux ont été observées [43] et c'est à Moreau de Tours qu'est rapportée la première description d'ensemble des troubles intellectuels de l'oxycarbonisme chronique. « Bien des fois, écrivait-il, nous avons eu la pensée de traiter ex professo des désordres cérébraux dus à l'action de l'oxyde de carbone sous la dénomination de folie des cuisiniers ».

Les glandes endocrines semblent aussi être atteintes, et, en particulier, la thyroïde. Des cas de maladie de Basedow ont été remarqués à la suite d'intoxi-

[41] CAMPBELL. — *Brit. Journ. Exptl. Path.*, 1929, 10, 304.

JOETTEN. — *Arbeitsschutz*, 1932, 11, 237.

[42] WEIGERT. — *Loc. cit.*, p. 98.

[43] BRANDT. — *Archiv. Gewerbe Pathol.*, 1934, 5, 433.

cations chroniques [44]. Expérimentalement, sur la souris, l'oxyde de carbone aurait une action activante sur la glande thyroïdienne [45].

Par contre, les modifications humorales ne sont pas définies par une altération chimique évidente. Seul le point isoélectrique du sérum semble perturbé d'une façon constante [46].

b) SYMPTÔMES

Les principaux signes cliniques de l'intoxication chronique ont été relevés par de nombreux auteurs [47]. Ils peuvent se classer en trois groupes :

1° Troubles nerveux : céphalée, vertiges, asthénie, névralgie ;

2° Troubles psychiques : torpeur, somnolence, insomnie ;

3° Signes généraux : anémie, troubles digestifs, modification du métabolisme des graisses.

Il est intéressant d'insister un peu sur cette question de l'anémie, car les résultats ne sont pas concordants suivant les auteurs. Ce fait avait déjà été signalé pour l'intoxication aiguë [48].

Au cours d'un empoisonnement chronique, certains [49] ont remarqué une augmentation des glo-

[44] MAHAIM. — *Rev. Med. Suisse Rom.*, 1940, 60, 558.

[45] SCHULZE. — *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1936, 180, 639.

[46] PAVIOT, FLORENCE et JARRICOT. — *Journ. Méd. Lyon*, 1934, p. 65.

[47] TASSILY. — *Bull. Sc. Pharm.*, 1923, p. 513.

KLOTZ. — *Avenir Médical*, 1935, p. 306.

PAVIOT. — *Journ. Méd. Lyon*, 1938, p. 39.

[48] BOUVET. — *Thèse Pharm. Lyon*, 1933.

[49] LITZNER. — *Arch. Gewerbepathol. u. Gewerbehyg.*, 1931, 1, 749.

DUVOIR et TRUFFERT. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1941, p. 300.

bules rouges. Par contre, on a observé [50] des cas d'anémie pernicieuse ou des variations insignifiantes de la numération globulaire [51]. Il semble donc, comme le signale Kohn-Abrest [52], que ce signe clinique n'a qu'une valeur très limitée.

La présence globulaire serait aussi du même ordre [53].

c) QUANTITÉ DE CO DANS LE SANG

Dans le sang normal, il existe de faibles quantités d'oxyde de carbone, en moyenne 1,5 cc. par litre de sang, d'après Nicloux [54], de 2 à 4 cc. selon Kohn-Abrest [55].

Dans le cas d'intoxication chronique, on trouve en moyenne de 8 à 10 cc. d'oxyde de carbone par litre de sang [56]; d'après Lœper, tout chiffre supérieur à 2 cc. par litre est pathologique [57].

Comparativement aux manifestations cliniques de l'oxycarbonisme aigu, celles de l'empoisonnement

- [50] CHEVALIER et MOUTIER. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1939, p. 189.
- BERGER et GRILL. — *Folia Hoematol.*, 1936, p. 398.
- [51] LOEPER, GILBRIN et SIGUIER. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1936, p. 1671.
- [52] KOHN-ABREST. — *Ann. d'Hyg. pub. ind. et soc.*, 1927, p. 213.
- [53] OLMER et RAYBAUD. — *C. R. Soc. Biol.*, 1923, 88, p. 1310.
- MAYERS et RIVKIN. — *Journ. Ind. Hyg.*, 1930, 12, 300.
- [54] NICLOUX. — *Loc. cit.*, p. 13.
- [55] KOHN-ABREST. — *Ann. Fals. et Fraudes*, 1938, p. 198.
- [56] GETTLER et MATTICE. — *Journ. Am. Méd. Assoc.*, 1933, 2, 92.
- LOEPER, GILBRIN et SIGUIER. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1936, p. 1671.
- [57] LOEPER, BIOY, GILBRIN et TONNET. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1936, p. 1676.

chronique sont moins marquées et peuvent de ce fait n'être pas rattachées à leur cause véritable. Mais il semble curieux qu'un gaz de la toxicité de l'oxyde de carbone existe normalement dans le sang. Nous allons maintenant envisager les hypothèses faites à ce sujet.

CHAPITRE III

OXYDE DE CARBONE NORMAL DANS LE SANG

EXISTENCE DE L'OXYDE DE CARBONE DANS LE SANG NORMAL

La présence de l'oxyde de carbone dans le sang fut signalée pour la première fois par Grehant, puis par de Saint-Martin. M. Nicloux le retrouve dans le sang d'animaux placés dans des conditions très différentes les unes des autres, et même dans le sang des nouveau-nés.

Deux auteurs anglais, Buckmaster et Gardner, ont cependant considéré l'oxyde de carbone du sang normal comme le résultat d'une expérimentation défectueuse. Nicloux, par une nouvelle série d'expériences [58], a démontré d'une façon irréfutable qu'il existe dans le sang un gaz qui :

a) Se combine à l'hémoglobine et dont la combinaison résiste à l'action du vide ;

b) Extrait par action de l'acide phosphorique, présente les caractères eudiométriques de l'oxyde de carbone ;

[58] NICLOUX. — *Loc. cit.*, p. 13.

c) Donne, dans le spectre, au contact d'une solution d'hémoglobine étendue, les deux bandes d'absorption caractéristiques de l'hémoglobine oxycarbonée ;

d) Est déplacé par le bioxyde d'azote *in vitro*, en donnant à nouveau la réaction spectroscopique spécifique ;

e) Est déplacé *in vivo* par l'oxygène pur, en présentant également les caractères spectroscopiques de l'oxyde de carbone.

Il était donc logique que l'on en cherche une explication. En effet, on ne peut tenir compte de la minime quantité d'oxyde de carbone existant dans l'air atmosphérique, car pour une teneur de 2,6 0/00 dans le sang, il faut une concentration de 1/100.000 dans l'air.

HYPOTHESES

Dès 1906, Lépine et Boulud [59] montrèrent que l'injection, à des chiens, de 0 g. 02 d'oxalate de soude par kg. de poids corporel, amenait une augmentation d'oxyde de carbone dans le sang. Il en serait de même pour l'acide tartrique et les sucres. Aussi R. Lépine écrivait-il en 1910 : « Peut-être même est-il besoin, pour donner naissance à l'oxyde de carbone, de certains intermédiaires, et, parmi ces intermédiaires, je verrais volontiers l'acide oxalique, peut-être l'acide tartrique, peut-être l'acide lactique, en

[59] LÉPINE et BOULUD. — *Journ. de Phys. et Path. gén.*, 1906, p. 616.

tout cas des produits de transformation du sucre et des graisses. »

Plus tard, Slosse [60] confirme l'origine de l'oxyde de carbone sanguin à partir de l'acide lactique libéré par l'action du ferment glycolytique.

Une autre hypothèse sur cette existence de l'oxyde de carbone à l'état normal dans le sang semble être trouvée dans l'oxydation des sucres. L'action oxydante de l'air sur le glucose avait déjà été étudiée. C'est ainsi que, d'après Nef, cité par Cramer, on noterait dans cette réaction l'existence de 113 corps différents, dont l'acide lactique, l'aldéhyde pyruvique... C'est M. Nicloux qui, par toute une série d'expériences [61] a démontré la production d'oxyde de carbone par l'action de l'oxygène ou de l'air atmosphérique sur le glucose en solution alcaline. Il a défini avec une grande précision le rôle de la température, de l'alcalinité et des phosphates. La réaction semble se passer en deux temps ; dans le premier temps, on a un dédoublement du glucose par la solution alcaline, avec formation d'un ou de plusieurs composés, qui dans le deuxième temps (oxydation), seraient seuls coupables de donner l'oxyde de carbone. Différents glucides : lévulose, lactose, galactose, maltose, se comportent comme le glucose ; le saccharose n'est attaqué que s'il est interverti. Pour Nicloux, la conclusion en est que l'oxyde de carbone normal a

[60] SLOSSE. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1920, p. 150.

[61] M. NICLOUX. — *Bull. Soc. Chim., biol.*, 1928, 10, 1135 ; *C. R. Soc. biol.*, 1928, 98, 1548 ; *C. R. Soc. biol.*, 1928, 98, 1225.

M. NICLOUX et NEBENZAHL. — *C. R. Soc. biol.*, 1929, 100, 869 ; *C. R. Soc. biol.*, 1929, 101, 189 et 720.

son origine dans l'oxydation des glucides de l'organisme. D'autre part, le pH le plus favorable pour la réalisation de ces expériences est 7,38, c'est-à-dire un pH sensiblement identique à celui du milieu intérieur (7,35) ; ce fait fournit l'appui le plus précieux au bien fondé de cette hypothèse.

Rathery et ses collaborateurs, malgré leur tentative infructueuse pour reproduire les expériences de Nicloux démontrant la présence de l'oxyde de carbone dans l'air expiré par des sujets normaux [62], admettent cependant une origine endogène de l'oxyde de carbone. Ils ont montré, par une série de dosages dans le sang de la veine longitudinale supérieure du cerveau et de la veine jugulaire, l'existence de différences (de 1 à 3) qui ne devraient pas exister si cet oxyde de carbone provenait du sang [63].

Mais, pour ces auteurs, le siège de production de ce gaz dans l'organisme est le système nerveux central. Ils trouvent en effet les moyennes suivantes avant et après destruction du système nerveux :

avant destruction : 0,295 % ;

après destruction : 0,167 %.

Par ailleurs, ils ont injecté à des animaux du formiate de soude, du citrate de soude et du lactate de soude ; mais ils n'en tirent aucune conclusion, vu le petit nombre d'expériences.

Enfin, Lœper admet l'acide oxalique comme agent principal de la formation de l'oxyde de carbone dans

[62] RATHERY, GLEY, FRANC et GOURSAT. — *Journ. de Phys. et Path. gén.*, 1932, p. 31.

[63] RATHERY, GLEY, FRANC et GOURSAT. — *Journ. de Phys. et Path. gén.*, 1932, p. 24.

le sang normal ou pathologique. Ce corps intervient directement dans les cas d'oxalémies et l'auteur a trouvé à plusieurs reprises [64] chez de tels malades un rapport net entre la quantité d'oxyde de carbone et le taux de l'acide oxalique. D'autre part, ce corps, étant « toujours un dérivé des sucres », servirait d'intermédiaire entre le glucose et l'oxyde de carbone. Ce fait expliquerait l'oxycarbonémie importante trouvée chez les diabétiques, et l'auteur compare le trouble du métabolisme des glucides à une combustion se faisant « à l'étouffée, comme cela se fait dans un appareil de chauffage à tirage médiocre » [65].

En résumé, il semble donc que l'oxyde de carbone, trouvé normalement dans le sang, ait une origine endogène. Il existerait, en effet, dans l'organisme des substances capables de produire ce gaz. Les sucres, dont l'oxydation *in vitro* fut étudiée par Nicloux, ou des dérivés des sucres, seraient les agents principaux de la formation de l'oxyde de carbone dans le sang normal.

[64] LOEPER et GILBRIN. — *P. M.*, 1939, p. 1649.

[65] LOEPER. — *C. R. Ac. de Méd.*, 1941, p. 338.

DEUXIÈME PARTIE

TRAVAUX PERSONNELS



CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUES EMPLOYEES

La mise en évidence de l'oxyde de carbone dans le sang d'un sujet présentant des manifestations cliniques d'intoxication chronique, reste le seul test biologique absolu. Toutefois, on se trouve en face de quelques difficultés pour mettre en évidence cet argument irréfutable.

En effet, la méthode spectrométrique de Balthazard et Nicloux [66], couramment employée au cours de la recherche d'empoisonnements aigus, ne permet pas de déceler d'aussi faibles quantités d'oxyde de carbone que celles qui existent dans les intoxications chroniques ; elle exige au moins 15 p. 100 d'hémoglobine oxycarbonée.

Par contre, l'examen photométrique [67] ou la recherche de la transparence du sang oxycarboné aux rayons infra-rouges [68] semblent avoir donné de bons résultats à leurs auteurs.

[66] BALTHAZARD. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1924, 6, 817.

[67] MAY. — *Arch. Gewerbepath.-Gewerbehyg.*, 1937, 8, 1937.

HARTMANN. — *Ergeb. Physiol. biol. Chem. exptl. Pharmacol.*, 1937, 39, 413.

[68] MERKELBACK. — *Schw. Med. Wochenschr.*, 1935, 65, 1142.

TRUFFERT. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1939, p. 745.

M. Nicloux [69] a établi une très précieuse méthode d'extraction des gaz du sang qui, de même que le dosage de l'oxyde de carbone par combustion eudiométrique, sont classiques. Le micro-eudiomètre si ingénieux de cet auteur conduit aux microdosages.

Nous avons pensé qu'il était possible d'atteindre une plus grande sensibilité, même en opérant sur des quantités réduites de sang. Après extraction des gaz du sang, selon la technique de M. Nicloux, et leur dilution à un volume connu, nous déterminons la teneur en oxyde de carbone de cet air, selon la méthode spectroscopique au sang modifiée par M. Chambon [70].

Dans les deux cas, il faut faire l'extraction de l'oxyde de carbone du sang. Cette opération, qui se réalise classiquement à l'aide de la trompe ou de la pompe à mercure, en favorisant le dégagement par une élévation de température, est longue et délicate. Elle est devenue facile et rapide grâce à l'appareil de Nicloux [69], dont voici le principe : on introduit lentement le sang dans un matras à long col, chauffé à 110°, contenant un acide fixe, l'acide phosphorique, et dont l'atmosphère a été raréfiée. Le sang, dès qu'il est au contact de l'acide phosphorique étendu, abandonne son oxyde de carbone ; le pigment et la matière albuminoïde sont en même temps en partie dissous, en partie précipités à l'état d'un fin coagulum. Les gaz sont ensuite recueillis dans des

[69] NICLOUX. — *Loc. cit.*, p. 197.

[70] CHAMBON et SIMON. — *Soc. Biol. de Lyon*, séance du 16 juin 1941.

éprouvettes graduées et exactes. C'est cette méthode qui fut employée par Loeper, Kohn-Abrest et nous-mêmes pour l'extraction des gaz du sang.

Ayant, dans un certain nombre de circonstances, comparé ces deux méthodes de dosage, nous allons exposer rapidement la technique micro-eudiométrique de Nicloux [71].

METHODE MICRO-EUDIOMETRIQUE

L'appareillage est celui proposé par Grehan ; seule la cloche où se font la combustion et la mesure diffère. Celle-ci est constituée par un tube suffisamment large où sera réalisée l'explosion par l'inflamateur de l'eudiomètre de Grehan. Latéralement se trouve un petit diverticulum dont nous allons voir l'utilité. Cette cloche est surmontée d'un tube étroit : le mesureur, gradué en cinquantièmes de centimètre cube.

La petite masse gazeuse renfermant l'oxygène nécessaire à la combustion et dont le volume total ne doit pas dépasser 2 cc., est transvasée sur la cuve à eau dans le micro-eudiomètre. Celui-ci a été au préalable complètement rempli d'eau.

Pour ces opérations, il est nécessaire d'employer une cuve à eau de grand diamètre nous avons utilisé un évier profond, dont les orifices étaient obstrués.

[71] NICLOUX. — *Loc. cit.*, p. 86.

1° MESURE DU VOLUME DE GAZ.

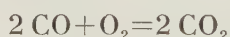
Toujours sur la cuve à eau, à l'aide d'un fil de cuivre comme conducteur, on fait pénétrer le gaz dans le mesureur. Lorsque l'équilibre de température s'est établi, on fait la lecture du volume.

2° EXPLOSION.

Le tube est retourné de 45° ; grâce au fil de cuivre, on amène le gaz dans le diverticulum tourné vers le haut. L'appareil est ensuite bouché avec le doigt et retourné, le mesureur en haut. Toute cette opération peut s'exécuter à l'air libre. On introduit alors l'inflammateur de Grehan dans la cloche. Le fil de platine est porté au rouge d'une façon intermittente par des interruptions brusques et rapides du courant.

3° MESURE DU VOLUME FINAL DU GAZ APRÈS ABSORPTION DE L'ACIDE CARBONIQUE.

L'acide carbonique, formé par l'explosion suivant l'équation :



est absorbé par la potasse à 30 %. Cette opération se fait par cinq ou six renversements et non par secousses violentes.

Le gaz est alors renvoyé dans le mesureur au moyen du fil de cuivre. On lit le volume final sur la cuve à eau, à température constante.

4° CALCUL.

Si V est le volume initial et V' le volume final,

V—V' représente la quantité d'acide carbonique formé au cours de l'explosion, dont les 2/3 correspondent à l'oxyde de carbone contenu dans la prise d'essai.

Il suffit alors de ramener à 1.000 cc. de sang.

METHODE SPECTROSCOPIQUE AVEC LE SANG COMME REACTIF

1° PRINCIPE DE LA MÉTHODE.

Cette méthode, mise au point par M. Nicloux [72] pour la recherche de l'oxyde de carbone dans l'air, est spécifique de l'oxyde de carbone et l'une des plus pratiques. Elle est « simple, rapide, d'une exactitude beaucoup plus grande qu'on ne pourrait le supposer *a priori* » (Fabre [73]). D'après Mme Kagan [74], elle ne pourrait cependant « être recommandée pour la détermination quantitative de faibles quantités d'oxyde de carbone ».

Elle est fondée sur la détermination de la quantité d'air oxycarboné et privé d'oxygène, nécessaire pour faire apparaître le spectre de la carboxyhémoglobine, après barbotage dans une quantité définie de sang réduit par l'hydrosulfite de soude. Ce barbotage est effectué dans un tube spiralé, le « tube de Winkler ».

[72] NICLOUX. — *Loc. cit.*, p. 179.

[73] FABRE. — *Act. Scient. e. Industr.*, n° 235.

[74] KAGAN. — *Bull. Soc. Chim. de France*, 1934, p. 1201.

2° INCIDENTS OBSERVÉS.

Cependant des difficultés survenues, de temps en temps, au cours de dosages, ont invité à étudier de plus près le mécanisme de ces échecs insolites. D'après M. Chambon [75], ils seraient imputables aux hydrosulfites de soude utilisés lors de l'élimination de l'oxygène de l'air et la réduction du sang réactif.

En effet, sous l'influence de ces hydrosulfites commerciaux, vieillis ou de qualité défectueuse, on assiste au cours d'un dosage à une décoloration du sang et à une atténuation progressive du spectre de l'hémoglobine réduite. Ces faits rendent la détermination hasardeuse ou impossible. Nous avons pu nous rendre compte que cette transformation du sang, utilisé à une très grande dilution, était due à une méthémoglobinsation effectuée par les produits d'oxydation, volatiles, de l'hydrosulfite de soude.

Après avoir enlevé à trois litres d'air l'oxygène par un hydrosulfite qui, à l'expérience, s'était montré défectueux, nous les avons fait barboter dans du sang dilué au 1/8 et réduit. La bande caractéristique de la méthémoglobine située à 6.300 A° apparut lorsque deux litres de gaz eurent été employés. Si, pour des concentrations élevées de sang, les bandes d'absorption de la méthémoglobine apparaissent nettement ; pour des concentrations très faibles, la bande dans le rouge n'est plus visible. Il se produit, en effet, une superposition des raies de la méthémoglobine et de

[75] CHAMBON, — *Soc. Biol. de Lyon*, séance du 16 juin 1941.

la carboxyhémoglobine, comme cela avait été signalé pour l'oxyhémoglobine [76].

Or, ces dérivés d'oxydation des hydrosulfites mal définis, mais d'odeur caractéristique, ne sont pas entièrement retenus par l'eau. Par contre, ils peuvent être fixés en grande partie au cours d'un lavage des gaz dans une lessive de soude diluée. Aussi, comme le propose M. Chambon, en interposant sur le trajet des gaz, entre le gazomètre et le tube à réaction, un barboteur à soude, supprime-t-on la cause d'erreur.

D'autre part, au cours de nos dosages, il nous a été permis d'observer le fait suivant : opérant sur une solution d'urée, dont nous exposerons plus loin la signification, nous avons obtenu des résultats extrêmement variables lorsqu'on employait des hydrosulfites d'origine différente. En premier lieu, nous avons accusé l'acide phosphorique, mais un acide pur ne nous a pas donné de meilleurs résultats. Par contre, lorsque nous avons augmenté la concentration de soude dans le barboteur, les quantités d'oxyde de carbone augmentaient rapidement. D'ailleurs, voici nos résultats :

Prise d'essai d'urée en grammes	PO H ₃ employé	Hydrosulfite	Concen- tration de la NaOH dans le barboteur	Quantité en cc. de CO obtenu pour 1.000
0,21	offic.	R P	10 %	1310
0,21	offic.	X	10 %	312,70
0,20	offic.	G	10 %	192,30
0,20	90 %	G	10 %	189,50
0,21	offic.	G	30 %	500
0,21	offic.	G	50 %	1082,30
0,21	offic.	G	50 %	1150,10

[76] HALPERN et DUBOST. — *Bull. Soc. Ch. Biol.*, 1939, 21, 717.

En résumé, ceci nous montre l'intérêt d'utiliser de bons hydrosulfites de soude et d'arrêter les produits d'oxydation volatils par un barboteur à soude, dont on changera la solution après chaque dosage.

Si maintenant nous envisageons la question du barbotage des gaz dans le sang réduit, il nous a semblé possible de remplacer le tube de Winkler, à éjecteur unique, par un tube d'Allihn à plaque poreuse. De cette façon, le gaz arrive au contact du sang-réactif à l'état de micro-bulles ; la surface de contact étant ainsi considérablement augmentée, l'analyse est plus rapide.

Pour la réduction du sang-réactif, il est nécessaire de sélectionner l'hydrosulfite de soude : nous avons toujours employé dans ce cas un hydrosulfite de Rhône-Poulenc. D'autre part, on place sur le tube à réaction un bouchon perforé qui permet de le relier à une surface aqueuse servant de soupape et empêchant le contact de l'air. De la sorte, on évite l'action méthémoglobinisante des dérivés d'oxydation, au contact de l'air, de l'hydrosulfite utilisé pour la réduction du sang.

Nous allons décrire maintenant l'appareillage et les réactifs employés, ainsi que le mode opératoire suivi au cours de nos dosages.

3° MÉTHODE.

a) *Appareillage.*

L'appareillage comporte :

1° Un flacon de 1 ou 2 litres à deux tubulures ; l'une en bas est munie d'un robinet, l'autre au som-

met porte un bouchon de caoutchouc traversé par un tube plongeant au fond du flacon et un tube coudé avec robinet. Ce flacon a été gradué de 100 en 100 cc.

Le tube plongeant dans le flacon est surmonté d'une éprouvette graduée, de 50 cm. de haut environ et de faible diamètre. Ceci permet de vaincre la résistance de la paroi filtrante et une lecture plus précise du volume d'eau nécessaire au déplacement du gaz.

2° Un barboteur à spirale contenant une solution de lessive de soude au 1/5.

3° Un tube d'Allihn en verre, à plaque de verre filtrante d'une bonne porosité (Iéna 15 a G₂ ou 15 a G₃), remplaçant le tube de Winkler.

4° Un flacon de garde rempli d'eau où viendra barboter le gaz à sa sortie du tube à réaction.

5° Un spectroscope à main ou mieux un spectromètre. Nous avons utilisé pour nos dosages le spectromètre de Zeiss, avec prisme de Hufner, existant à l'Institut bactériologique de Lyon.

6° Une cloche à gaz, graduée ou non, munie d'un robinet à sa partie supérieure. Sa contenance est de 23 cc. environ.

b) *Réactifs.*

On utilise les réactifs suivants :

1° Sang de bœuf défibriné et additionné de 1/10 d'alcool à 95°, comme le recommande Nicloux. Au moment de l'emploi, on en fera la dilution suivante :

Sang défibriné	0 cc. 25
H ₂ O distillée	36 cc.

2° Solution absorbante de l'oxygène suivant la formule habituelle :

Hydrosulfite de soude	20 gr.
Lessive de soude	20 gr.
H ₂ O distillée	80 cc.

3° Solution réductrice préparée extemporanément dans un flacon de 10 cc. au maximum, afin de réduire le plus possible le contact avec l'air :

Hydrosulfite de soude . . .	0 gr. 20
Eau ammoniacale à 2 % .	8 cc.

c) *Mode opératoire.*

L'extraction des gaz du sang est faite dans l'appareil de Nicloux à la température de 110° (bain de CaCl₂) dans une atmosphère raréfiée et en présence d'acide phosphorique.

Les gaz extraits sont reçus dans la cloche à gaz et transvasés dans le flacon gradué, après avoir pris soin de remplir d'eau tout l'ensemble de l'appareil.

Suivant la prise d'essai et la quantité de gaz recueilli, on dilue avec de l'air atmosphérique — prélevé hors du laboratoire — soit à 500 cc., soit à 1.000 cc.

L'oxygène et l'acide carbonique sont absorbés par l'hydrosulfite de soude alcalin (solution concentrée) et on agite vigoureusement pendant quelques minutes (de 3 à 5 minutes).

Raccorder ensuite les différents appareils par de petits tubes en caoutchouc épais, le plus court possible (cf. figure). On comble alors par de l'eau le vide partiel produit par l'absorption de l'oxygène.

La pince placée à la partie inférieure du tube à réaction étant serrée, ouvrir le robinet du tube à eau. Lorsque la pression s'est équilibrée dans l'appareillage, on ne doit observer aucune variation du niveau de l'eau dans le tube à pression, ce qui indique une bonne étanchéité des raccords.

Ouvrir lentement la pince du tube barboteur à sang d'Allihn et faire passer une certaine quantité de gaz (200 cc. environ), afin de chasser tout l'air contenu dans l'appareil. Fermer la pince. L'appareil est prêt pour le dosage.

On introduit 6 cc. de sang dilué dans le tube à réaction que l'on raccorde *aussitôt* au flacon de garde.

L'examen spectroscopique pratiqué à ce moment permet de constater les deux bandes caractéristiques de l'oxyhémoglobine situées à 5.400 A° pour celle de droite et à 5.770 A° pour celle de gauche.

Après avoir ajouté 0 cc. 2 de solution réductrice, nous obtenons la bande unique de l'hémoglobine réduite ou bande de Stokes, comprise entre 5.940 A° et 5.340 A°.

Noter sur le tube à pression le niveau de l'eau, qui sera sensiblement toujours le même, et l'heure, afin de contrôler le débit, qui devra être de 200 à 250 cc. par heure.

Ouvrir avec précaution la pince du tube à réduction. A un certain moment, on voit la bande de Stokes s'atténuer, puis un dédoublement se produit. On se trouve en présence des deux bandes de la carboxyhémoglobine : celle de droite a son maximum à 5.350 A°, celle de gauche à 5.700 A°. Noter, au mo-

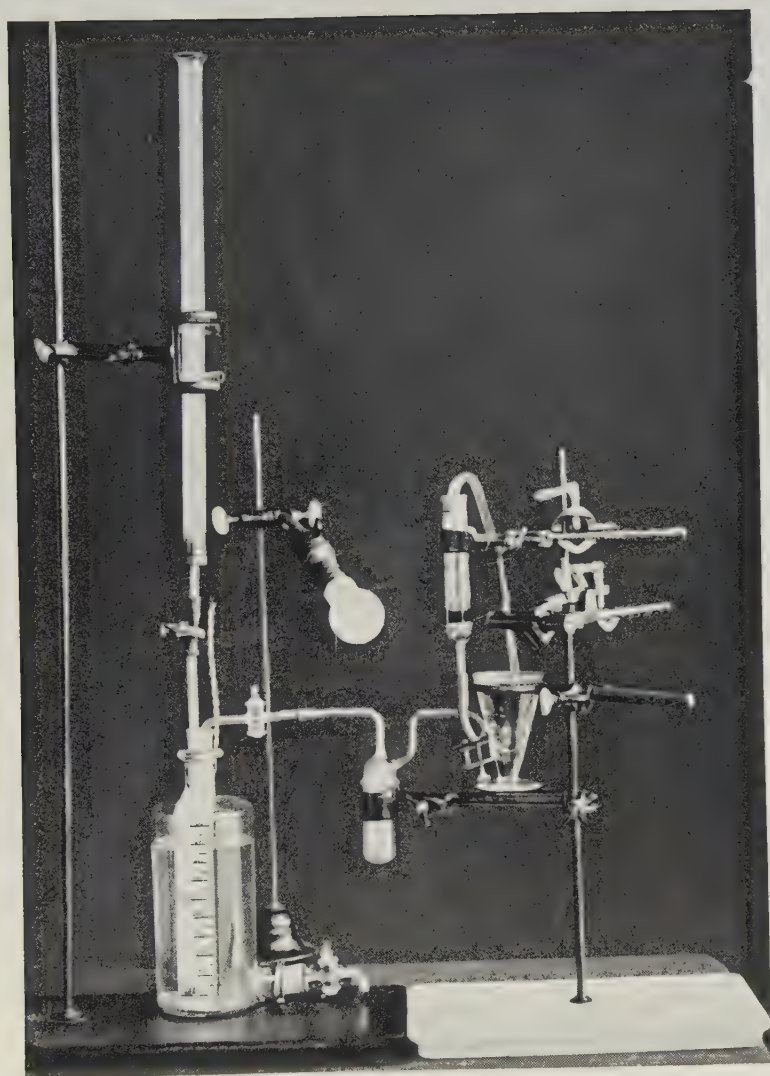
ment du dédoublement, le volume d'eau écoulé dans la burette qui correspond au volume gazeux ayant barboté. Observer que si l'on continue l'expérience, 1 à 2 cc. de gaz amènent une augmentation nette de l'intensité des deux bandes.

Nous ne saurions trop insister sur la nécessité de raccorder aussitôt le tube d'Allihn au flacon de garde, après avoir réduit le sang. En effet, ce dernier, laissé au contact de l'air, a tendance à s'altérer, comme nous l'avons indiqué précédemment. Lorsqu'une mousse importante se forme à la surface du sang réactif, on peut procéder sans inconvénient à l'ouverture du tube, pendant le court instant nécessaire à l'introduction d'une trace d'alcool octylique. En effet, au cours de recherche de l'oxyde de carbone dans l'air, nous avons opéré à la fois de cette façon et en piquant une épingle humectée d'alcool octylique dans le bouchon perforé. Dans les deux cas, les résultats ont été identiques.

d) *Etablissement de la courbe.*

Nous avons construit la courbe reproduite plus bas d'une façon identique à celle de Nicloux [77]. A partir d'un gaz aussi pur que possible, nous avons préparé des mélanges d'oxyde de carbone et d'air, et noté le volume de gaz nécessaire pour obtenir l'apparition des bandes de la carboxy-hémoglobine. En nous servant des chiffres ainsi obtenus, nous

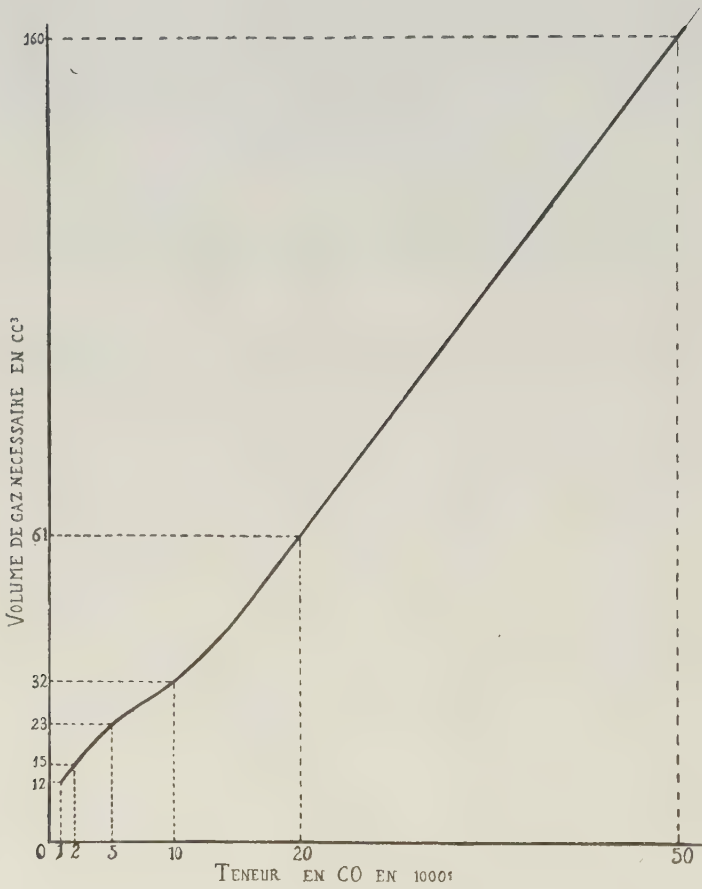
[77] NICLOUX. — *Loc. cit.*, p. 188.



avons construit une courbe. Celle-ci nous permet de déterminer la quantité d'oxyde de carbone dans une atmosphère déterminée, lorsqu'on connaît le volume d'air nécessaire pour obtenir l'apparition des bandes de l'hémoglobine oxycarbonée.

Dans le tableau suivant, nous mentionnons nos résultats, à l'appui desquels notre courbe a été construite :

Dilution CO-air	Volume de gaz en cc.	Temps en minutes	Chiffres moyens en cc.
1/1000	13	6	11,9
»	11	6	
»	11,5	5	
»	12	5	
1/2000	16	6	15,5
»	15	7	
1/5000	25	10	23,6
»	23,3	11	
»	22,4	11,2	
	32,5	18	31,8
1/10.000	31,8	18	
»	31	19	61
1/20.000	62	18	
»	60	20	
1/50.000	160	52,3	160



e) *Calcul.*

A l'aide de cette courbe, on peut donc, par un calcul très simple, obtenir la teneur en oxyde de carbone du sang examiné.

Ainsi, si l'on dilue avec de l'air les gaz de p cc. de sang à V cc. (500 par exemple), si d'après la courbe on trouve une concentration en oxyde de carbone de

$\frac{1}{n}$ ($\frac{1}{5.000}$ par exemple), la quantité de ce gaz contenue dans les V cc. sera donc de :

$$\frac{V \times 1}{n} \quad \left(\text{ici } \frac{5.000}{500} \right)$$

p cc. de sang contenant $\frac{V}{n}$ d'oxyde de carbone, il n'y a plus, pour rapporter à 1.000 cc. de sang, qu'à faire l'opération :

$$\text{CO cc. par litre de sang} = \frac{V \times 1.000}{n \times p}$$

4° DISCUSSION.

Cette méthode présente l'avantage de n'exiger que des quantités relativement minimales de sang ; 8 à 10 cc. de sang suffisent pour le dosage, mais on peut opérer avec moins.

Mais il est important de faire une dilution convenable des gaz recueillis, afin de pouvoir se reporter sur la courbe à des concentrations comprises entre le 1/10.000 et le 1/20.000, si l'on veut obtenir les résultats les plus satisfaisants.

Cette dilution est une application nette de la remarque suivante de M. Nicloux [78] : « L'absorption de l'oxyde de carbone par le sang n'étant pas instantanée, la quantité d'oxyde de carbone qui échappe à l'absorption est d'autant plus élevée que le mélange est plus riche ».

[78] NICLOUX. — *Loc. cit.*, p. 188.

D'autre part, la surface d'absorption est augmentée vis-à-vis de celle existant dans le tube de Winkler. L'emploi du tube d'Allihn donne à chaque bulle de gaz une plus grande individualité en arrivant au contact du sang. Il se forme ainsi plus facilement et sans adjonction de saponine une mousse importante et compacte, permettant un cheminement plus lent des gaz et un contact plus intime avec le sang réactif.

La masse sanguine étant plus diluée, exige une quantité d'oxyde de carbone très faible pour donner les bandes de carboxy-hémoglobine. Nous employons en effet 6 cc. d'un sang dilué au 1/144, dont la capacité respiratoire est de 18 %, c'est-à-dire que ces 6 cc. exigent pour leur saturation :

$$6 \times \frac{1}{144} \times \frac{18}{100} = 0,0075 \text{ cc.}$$

Mais comme il suffit, pour voir apparaître les bandes de la HbCO, que 25 à 30 % de l'hémoglobine soit combiné avec l'oxyde de carbone, le volume de ce gaz réellement fixé par ces 6 cc. de sang sera en moyenne de 0,002 cc. Ce chiffre est trois fois plus faible que celui indiqué par Nicloux [79].

5° RÉSULTATS COMPARATIFS DES DEUX MÉTHODES.

Avant d'utiliser pour nos travaux la méthode spectroscopique au sang, il nous a semblé logique de comparer les résultats fournis par cette dernière avec ceux de la technique micro-eudiométrique de Nicloux. Nous avons obtenu les chiffres suivants :

[79] NICLOUX. — *Loc. cit.*, p. 192.

Malade	Méthode micro-eudiométrique			Méthode spectroscopique	
	Prise d'essai de sang en cc.	CO, en cc. dans la prise d'essai	par litre de sang	Prise d'essai de sang	en cc. CO, en cc.,
M. I...	20	0,34	17	7,10	16,5
Mme B... .	18	0,10	5,55	10	5,38
Mme X... .	20	0,20	10	10	9,09
M. S... . . .	16	0,18	11,25	4	9,16
Mme D... .	14	0,30	21,40	10	19,83
Solution d'urée à 2 %	10	0,28	1400 (pour 1.000 gr.)	10	1340,80 (pour 1.000 gr.)
Sang artifi- ciel	23	0,10	4,34	20	4,03

Ces résultats sont donc sensiblement du même ordre, sauf pour la solution d'urée. Mais dans ce cas, nous partons d'une prise d'essai extrêmement minime (0 gr. 20 d'urée) et nous rapportons à 1.000 gr. Or si nous considérons seulement la quantité d'oxyde de carbone correspondant aux prises d'essai, nous trouvons 0,268 cc. par la méthode spectroscopique au sang et 0,280 cc. par microeudiométrie, résultats pratiquement identiques.

En résumé, il est donc possible d'employer pour le dosage de faibles quantités d'oxyde de carbone dans le sang la méthode spectroscopique au sang que M. Nicloux avait mise au point pour la recherche de ce gaz dans l'air. Cependant, ainsi que l'a montré M. Chambon, quelques incidents ayant pour origine

un hydrosulfite de qualité défectueuse, pouvaient rendre cette détermination hasardeuse ou impossible. En effet, au contact de l'air, il se formait par oxydation des dérivés volatils de l'hydrosulfite qui amenaient une méthémoglobinisation du sang réduit. L'interposition d'un barboteur à lessive de soude au 1/5 supprime ces causes d'erreur.

De plus, l'emploi d'un tube d'Allihn et d'un sang plus dilué permet un meilleur barbotage, ce qui augmente considérablement la rapidité du dosage sans nuire à sa sensibilité.

CHAPITRE II

DOSAGE DE L'OXYDE DE CARBONE DANS LE SANG NORMAL

Nous avons vu que l'oxyde de carbone existait normalement dans le sang en faibles quantités : 1,50 cc. par litre selon Nicloux, 2 à 4 cc. par litre d'après Kohn-Abrest.

Nos dosages ont été faits sur du sang prélevé chez des enfants de 8 à 10 ans, étant depuis quelques jours à l'hôpital.

Les trois premières observations intéressent des malades ayant présenté une fracture, les autres sont des hérédo-syphilitiques.

Ceci nous permet donc d'exclure au maximum les causes d'intoxication. En effet, dans les salles de l'hôpital, il n'existe aucune canalisation de gaz d'éclairage et le chauffage est fait par de la vapeur d'eau surchauffée. D'autre part, dans les services d'enfants, on ne rencontre aucun fumeur.

Nos prises de sang, de même que toutes celles employées pour notre travail, furent faites sur fluorure de sodium. Une couche d'huile de vaseline préservait

le sang du contact de l'air et empêchait le départ d'oxyde de carbone.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

Observation	Prise d'essai de sang en cc.	Dilution des gaz recueillis	Cc. de gaz nécessaires pour faire apparaître les 2 bandes caractéristi- ques de la HbCO	CO en cc. par litre de sang
N° 1	9	500	35	4,60
N° 2	18	500	26	4,30
N° 3	9	500	40	4,08
N° 4	9,7	500	46	2,74
N° 5	5,4			4,01
N° 6	3			3,70
N° 7	6			2,20

Nous trouvons donc en moyenne 3,66 cc. d'oxyde de carbone par litre de sang, chez des sujets qui nous paraissent être normaux.

CHAPITRE III

OXYDE DE CARBONE DANS L'INTOXICATION CHRONIQUE

Prenant comme base, pour cette étude, la teneur moyenne en oxyde de carbone de 3 cc. par litre de sang, nous allons exposer maintenant les résultats obtenus chez quelques malades ayant présenté des signes d'intoxication chronique.

OBSERVATION N° 8.

M. F... Ce malade nous fut envoyé pour syndrome d'intoxication chronique. Profession : chauffeur d'automobile.

1^{re} prise de sang :

Prise d'essai 10,5 cc.

CO 8,65 cc. par litre de sang.

2^e prise de sang après 10 jours de repos :

Prise d'essai 3,80 cc.

CO 5,85 cc. par litre de sang.

OBSERVATIONS N°s 9, 10, 11.

Famille D..., ayant présenté une intoxication chronique grave, due à une défectuosité d'une cheminée et d'un fourneau de cuisine.

OBSERTATION N° 9. — Mari :

Sang prélevé à son entrée à l'hôpital.

Prise d'essai 10 cc.

CO 15,50 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 10. — Femme :

Sang prélevé 48 heures après l'entrée à l'hôpital.

Prise d'essai 11,50 cc.

CO 4,83 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 11. — Enfant de 11 ans :

Sang prélevé 48 heures après l'entrée à l'hôpital.

Prise d'essai 14 cc.

CO 4,46 cc. par litre de sang.

OBSERVATIONS N°s 12 et 13.

Famille B..., dont l'appartement se trouve au-dessus d'un café mal aéré, plancher en mauvais état, ainsi que les gaines de cheminée, Nous avons été amenés à faire la recherche de l'oxyde de carbone dans leur appartement. Nous avons trouvé la concentration 1/40.000.

OBSERVATION N° 12. — Mari :

Prise d'essai 6,30 cc.

CO 9,26 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 13. — Femme :

Prise d'essai 9,3 cc.

CO 13,69 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 14.

Mme J..., ayant travaillé dans un atelier de peinture,

puis de soudure au gaz ; se plaint de vertiges, céphalées, anémie.

Prise d'essai 9,50 cc.

CO 6,92 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 15.

M. P..., mineur-boiseur, travaillant au tunnel de la Croix-Rousse, et ne présentant aucun signe clinique d'intoxication chronique.

Prise d'essai 10 cc.

CO 6,30 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 16.

M. X..., manœuvre, travaillant au tunnel de la Croix-Rousse et n'ayant manifesté aucun symptôme d'intoxication.

Prise d'essai 12 cc.

CO 5,90 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 17.

Mme T... Malade ayant présenté des céphalées et se plaignant d'asthénie.

Prise d'essai 6 cc.

CO 7,57 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 18.

M. H... Ce malade avait apparemment un bon état général, malgré une légère anémie.

Prise d'essai 6 cc.

CO 30,86 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 19.

M. X..., ouvrier travaillant dans une chambre où se fait la compression du gaz d'éclairage pour les véhicules.

Prise d'essai 15 cc.

CO 18,20 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 20.

M. A...

Prise d'essai 10 cc.

CO 6,77 cc. par litre de sang.

Les observations que nous avons étudiées nous montrent des malades présentant des symptômes qui ont motivé leur examen médical. La teneur en oxyde de carbone est en général peu élevée. Elle ne permet pas d'établir une relation étroite entre la teneur en oxyde de carbone et l'intensité des troubles observés.

CHAPITRE IV

DOSAGE DE L'OXYDE DE CARBONE DANS LES SUITES DE L'INTOXICATION AIGUË

Nous ne voulons étudier ici que la fin de l'élimination de l'oxyde de carbone au cours d'intoxications aiguës. Dans tous les cas observés, le gaz d'éclairage en était l'origine.

OBSERVATION N° 21.

Mme T... Tentative de suicide ; l'intoxication se prolongea environ une demi-heure.

Prise de sang deux jours après : la malade est consciente, mais se plaint de céphalées. D'autre part, c'est une éthylique.

Prise d'essai 12 cc.

CO 9,10 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 22.

M. I... Traitement : solucamphre et oxygène toutes les demi-heures. Au bout de 2 jours, le malade va mieux.

1^{er} dosage effectué à ce moment.

Prise d'essai 11 cc.

CO 12,62 cc. par litre de sang.

2^e dosage 10 jours après. Tout traitement a été supprimé, vu le bon état général du malade. Celui-ci se plaint seulement d'asthénie.

Prise d'essai 7 cc.

CO 16 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 23.

Mme X... Traitement : Saignée, tonicardiaques, oxygène à hautes doses.

1^{er} dosage après 4 jours de traitement.

Prise d'essai 10 cc.

CO 9,09 cc. par litre de sang.

2^e dosage 15 jours après. Le traitement a été supprimé après le 1^{er} dosage. La malade semble anémique et reprend difficilement ses forces.

Prise d'essai 12 cc.

CO 6,83 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 24.

Mme D... Traitement : Inhalations continues d'oxygène par le masque de Binet.

1^{er} dosage : 12 heures après l'entrée de la malade à l'hôpital.

Prise d'essai 10 cc.

CO 19,83 cc. par litre de sang.

2^e dosage : L'échantillon de sang a été prélevé 6 heures après le précédent.

Prise d'essai 17,50 cc.

CO 14,30 cc. par litre de sang.

3^e dosage : 4 jours après les inhalations d'oxygène.

Prise d'essai 12 cc.

CO 7,80 cc. par litre de sang.

4^e dosage : 6 jours après le début du traitement.

Prise d'essai 10 cc.

CO 4,20 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 25.

Mme N... Ancienne intoxiquée aiguë.

Prise d'essai 8 cc.

CO 7,65 cc. par litre de sang.

D'après ces observations, l'oxyde de carbone paraît persister à des doses supérieures aux concentrations normales, et ceci pendant des périodes assez longues à la suite des intoxications aiguës.

CHAPITRE V

OXYDE DE CARBONE DANS CERTAINES AFFECTIONS PATHOLOGIQUES

Lépine et Boulud avaient remarqué que, dans les anémies, on pouvait observer des concentrations d'oxyde de carbone dans le sang plus élevées que normalement. Cette étude fut reprise par Loeper et ses collaborateurs [80]. Les teneurs les plus élevées furent trouvées par ces auteurs, chez les oxalémiques : 36 à 43 cc. par litre de sang [81], et dans l'anémie du cancer de l'estomac : 17,5 cc. par litre de sang [82].

D'autre part, M. Loeper montre dans le diabète la fréquence d'une oxycarbonémie moyenne oscillant entre 10 à 20 cc. par litre. Mais alors que, dans une précédente publication [83], il établit un certain rapport entre la glycémie et la teneur en oxyde de car-

[80] LOEPER, BIOY, TONNET et VARAY. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, p. 1309.

LOEPER et TONNET. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1940, p. 299.

[81] LOEPER et TONNET. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, p. 1064.

[82] LOEPER, BIOY, TONNET et VARAY. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 119, p. 1319.

[83] LOEPER. — *Bull. Acad. de Méd.*, 1939, p. 444.

bone, dernièrement [84], il semble d'un avis contraire.

Nous avons déterminé les teneurs en oxyde de carbone dans quelques affections pathologiques : affections pulmonaires, cancer, goitre exophtalmique, urémie et diabète.

1° Affections pulmonaires

OBSERVATION N° 26.

M. M... Pneumonie grave ; éthylique notoire.

Prise d'essai 5,5 cc.

CO 17,48 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 27.

M. S... Broncho-pneumonie.

Prise d'essai 4,4 cc.

CO 10,9 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 28.

M. X... Asthmatique.

Prise d'essai 17 cc.

CO 5,67 cc. par litre de sang.

2° Cancer

OBSERVATION N° 29.

M. V... Cancer du larynx. Radiothérapie, puis traite-

[84] LOEPER. — *Bull. Acad. de Méd.*, 27 mai 1941.

ment par les ferriscorbones de MM. Arloing, Morel et Jossierand.

1) Avant traitement :

Prise d'essai 6 cc.

CO 6,94 cc. par litre de sang.

2) Après 10 jours de traitement :

Prise d'essai 10 cc.

CO 6,25 cc. par litre de sang.

3) Après 15 jours de traitement :

Prise d'essai 10 cc.

CO 6,1 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 30.

M. B... Cancer du pylore.

Prise d'essai 7 cc.

CO 15,49 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 31.

M. X... Cancer de l'estomac.

Prise d'essai 9 cc.

CO 6,94 cc. par litre de sang.

3° Goitres exophtalmiques

OBSERVATION N° 32.

M. W... Cliniquement, existence d'un goitre. Métabolisme basal normal.

Prise d'essai 7 cc.

CO 8,01 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 33.

Mme G... Métabolisme basal augmenté de 20 %.

Prise d'essai 6 cc.

CO 19,84 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 34.

Mme X... Métabolisme basal augmenté de 31 %.

Prise d'essai 6 cc.

CO 10,20 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 35.

M. M... Métabolisme basal augmenté de 17 %.

Prise d'essai 14 cc.

CO 10,40 cc. par litre de sang.

4° Urémiques

OBSERVATION N° 36.

M. R... Apparemment, le malade a un bon état général.

Urée du sang 3 gr. 40 par litre de sang.

CO 8,92 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 37.

M. V... Le malade est subcomateux.

Urée du sang 3 gr. 85 par litre de sang.

CO 8,98 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 38.

M. G... Urémie digestive avec grands vomissements et hématuries chez un malade sans passé rénal. Albuminurie très discrète avec diurèse abondante. Hypertension à 21/10.

Urée du sang en grs par litre	CO en cc. par litre de sang
3,90	12,50
2,80	9,10
2	6,50
1,30	3,30
0,54	2,77

OBSERVATION N° 39.

Mme A... La malade s'est empoisonnée par le gardénal et a fait un début de pneumonie. Après 3 jours de traitement par la strychnine et un séjour sous la tente à oxygène, la prise de sang fut faite.

Urée du sang 0 gr. 99 par litre de sang.

CO 8,68 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 40.

M. X... Mauvais état général. Mort au bout de 48 heures.

Urée du sang 6 gr. 16 par litre de sang.

CO 11,11 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 41.

Mme X... Malade amenée à l'hôpital dans le coma. Mort dans la soirée.

Glycémie... 2 gr. par litre de sang.

Urée du sang 2 gr. 10 par litre de sang.

CO 18,72 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 42.

M. V... Malade se plaignant de crises de goutte. Bon état général.

Urée du sang 0 gr. 45 par litre de sang.

Acide urique du sang 64 milligr. par litre de sang.

CO 6,86 cc. par litre de sang.

5° Diabétiques

OBSERVATION N° 43.

M. T... Diabète insipide.

CO 2,27 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 44.

Mme B...

Glycémie... 3 gr. 90 par litre de sang.

CO°..... 7,21 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 45.

M. P... Malade subcomateux. Présence d'acétone et d'acide diacétique dans les urines.

Glycémie... 5 gr. 60 par litre de sang.

CO 24,63 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 46.

M. B... Gangrène du deuxième orteil droit. Pas d'acétone dans les urines.

Glycémie... 2 gr. par litre de sang.

CO 11,72 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 47.

Mlle V... Très bon état général. Pas d'acétone dans les urines.

Glycémie... 2 gr. 50 par litre de sang.

CO 7,10 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 48.

M. X...

Glycémie... 3 gr. 25 par litre de sang.

CO 7,10 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 49.

M. La... Mauvais état général. Le malade mort dans le service 30 jours environ après la prise de sang. A l'autopsie un trouve une importante lésion du pancréas.

Glycémie... 2 gr. 50 par litre de sang.

CO 9,10 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 50.

Mme Li... Malade subcomateuse.

Présence d'acétone dans les urines.

Glycémie... 3 gr. par litre de sang.

CO 15,15 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 51.

M. G... Avant tout traitement à l'insuline ; pas d'acétone dans les urines.

Glycémie... 2 gr. 80 par litre de sang.

CO 7,90 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 52.

M. D... Ce malade, qui avait une glycémie voisine de 5 gr. par litre, s'est montré insulino-résistant. Après une dose importante d'insuline, il a présenté des signes de coma.

Le lendemain la glycémie était de 4 gr. par litre de sang, le CO de 7 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 53.

Mme P... Jeune femme présentant une glycosurie importante avec glycémie à 1 gr. 89 et présence d'acétone dans les urines.

CO 8,70 cc. par litre de sang.

Lorsque l'acétone eut disparu des urines, on fit un autre dosage :

Glycémie... 1 gr. 60 par litre de sang.

CO 6,90 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 55.

Mme X... Femme amenée dans le coma à l'hôpital. Mort dans le cours de la soirée.

Glycémie...	2 gr. par litre de sang.
Urée du sang	2 gr. 10 par litre de sang.
CO	18,90 cc. par litre de sang.

OBSERVATION N° 55.

Diabétique amené à l'hôpital dans le coma, traitement énergique par l'insuline.

Puis coma hypoglycémique ; injection de sérum glucosé hypertonique.

Le lendemain le malade est agité et de nouveau dans le coma. Présence d'acétone dans les urines.

Glycémie...	4 gr. 04 par litre de sang.
CO	14,90 cc. par litre de sang.

CHAPITRE VI

INTERPRETATION ET DISCUSSION DES RESULTATS

D'après l'ensemble de ces résultats, il est manifeste que l'oxyde de carbone, dont la valeur moyenne nous apparaît être voisine de 3,50 cc. par litre de sang, augmente au cours des intoxications chroniques. Mais on peut trouver des valeurs supérieures dans les affections pathologiques.

Suivant l'intensité de l'intoxication, par exemple lorsque le gaz d'éclairage est en cause, les chiffres d'oxyde de carbone trouvés dans le sang sont variables. Des intoxications chroniques de natures diverses (gaz de moteurs en marche, explosifs utilisés au cours de forages de tunnel) peuvent conduire à des chiffres sensiblement au-dessus des chiffres trouvés chez l'individu normal.

Dans le décours d'intoxications aiguës ou subaiguës, on assiste à une baisse de l'oxycarbonémie, assez lente, mais très nette, dont les derniers chiffres notés persistent un peu au-dessus des valeurs normales. Ce fait semble en contradiction avec les données habi-

tuelles [85], mais avait déjà été signalé par Duvoir [86].

Mais il est extrêmement intéressant, et nos constatations confirment les observations de Loeper, de noter que des malades, indépendamment de toutes intoxications chroniques, peuvent, du fait de leur état pathologique, présenter des oxycarbonémies plus élevées. Ceci se remarque en particulier chez les diabétiques et les azotémiques.

Cependant, le conflit de l'oxygène et de l'oxyde de carbone pour la possession de l'hémoglobine est un fait bien connu ; nous avons exposé la loi démontrée par Nicloux. Cet ensemble de constatations nous a amenés à nous demander si l'oxyde de carbone effectivement trouvé, dont l'existence ne peut être mise en doute selon la méthode spectroscopique utilisée, existait bien dans le sang initial ou s'il n'avait plutôt été engendré au cours des manœuvres d'extraction des gaz du sang.

Pour répondre à cette question troublante, nous avons d'abord mis en œuvre des solutions titrées de glucose et d'urée. Ces substances, à doses élevées dans le sang, chez les diabétiques et les urémiques, sont des témoins irréfutables de l'état pathologique. Nous les avons traitées exactement de la même façon que les prélèvements de sang. Les résultats assez surprenants, que nous avons obtenus, nous ont invités à

[85] BREITENECKER. — *Deut. z. ges. gericht. Med.*, 1938, 29, p. 187.
NICLOUX. — *Loc. cit.*, p. 126.

[86] DUVOIR, POLLET, CHÈNEBAULT, TOURNEVILLE et TRUFFERT. —
Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1939, p. 747.

poursuivre l'étude de quelques corps chimiques, susceptibles de libérer de l'oxyde de carbone dans les conditions de l'extraction des gaz selon la technique de Nicloux. Cette méthode est également celle employée par divers auteurs, dont Loeper.

Production artificielle d'oxyde de carbone au cours de l'extraction des gaz

Nous avons pensé que lors du chauffage à 110°, dans le vide, en présence d'acide phosphorique officinal, qui se trouve ici dilué au 1/4 environ, des phénomènes de clivages hydrolytiques étaient susceptibles de se produire. Il y aurait libération d'oxyde de carbone à partir de diverses substances pouvant se trouver normalement dans les sérums, ou ayant des analogies avec certains constituants du sang. Un certain nombre de ces substances, en solution pure, furent traitées selon la technique d'extraction des gaz de Nicloux. Dans quelques cas, nous avons soumis les gaz ainsi extraits à la fois à l'analyse eudiométrique et au dosage selon la méthode spectroscopique du sang. Nous avons ainsi étudié la formation d'oxyde de carbone à partir :

1° URÉE.

Nous avons utilisé des solutions d'urée pure et d'urée recristallisée dans l'alcool à 95°. Pour chacune, nous avons fait à la fois un dosage eudiométrique et un dosage streptosopique au sang. Dans tous les cas, la quantité d'acide phosphorique a été la même.

a) *Urée pure* :

Dosage eudiométrique :

Prise d'essai 0 gr.20.

CO trouvé.. 1.495 cc. pour 1.000 gr. d'urée.

Dosage spectroscopique :

Prise d'essai 0 gr.10.

CO trouvé.. 1.750 cc. pour 1.000 gr. d'urée.

b) *Urée recristallisée* :

Dosage eudiométrique :

Prise d'essai 0 gr. 20.

CO trouvé.. 1.400 cc. pour 1.000 gr. d'urée.

Dosage streptoscopique :

Prise d'essai 0 gr. 20.

CO trouvé.. 1.340 cc. pour 1.000 gr. d'urée.

2° GLUCOSE.

Dosage eudiométrique :

Prise d'essai 0 gr. 91.

CO pour 1.000 gr. de glucose 395 cc.

Dosage spectroscopique :

1^{er} essai :

Prise d'essai 0 gr. 38

CO pour 1.000 gr. de glucose 395 cc.

2^e essai :

Prise d'essai 0 gr. 50

CO pour 1.000 gr. de glucose 370 cc.

3° GLYCÉRINE OFFICINALE (d : 1.264).

Prise d'essai 10 cc.

CO pour 1.000 gr. 13 cc.

4° GLYCÉROPHOSPHATE.

a) *de chaux* :

1^{er} essai :

Prise d'essai 0 gr. 20

CO pour 1.000 gr. 1.136 cc.

2^e essai :

Prise d'essai 0 gr. 10

CO pour 1.000 gr. 971 cc.

b) *de soude cristallisé* :

Prise d'essai 0 gr. 10

CO pour 1.000 gr. 1.562 cc.

5° ACIDE OXALIQUE.

Nous avons utilisé une solution N/10 d'acide oxalique dont nous avons employé 10 cc., c'est-à-dire 0 gr. 063.

1^{er} dosage :

CO trouvé : 1.080 cc. pour 1.000 gr. d'acide oxalique

2^e dosage :

CO trouvé : 955 cc. pour 1.000 gr. acide oxalique.

6° ACIDE LACTIQUE OFFICINAL (d : 1.240).

Prise d'essai 5 cc.

CO trouvé 40 cc. pour 1.000 cc.

7° ALCOOL A 95°.

1^{er} essai :

Prise d'essai 4 cc.

CO trouvé 7 cc. pour 1.000 cc.

2^e essai :

Prise d'essai 10 cc.

CO trouvé 7 cc. pour 1.000 cc.

8° ETHER-ACÉTYL-ACÉTIQUE.

Prise d'essai	0 cc. 50
CO pour 1.000 cc.	120 cc.

9° ACÉTONE.

1^{er} essai :

Prise d'essai	5 cc.
CO pour 1.000 cc.	9 cc.

2^e essai :

Prise d'essai	5 cc.
CO pour 1.000 cc.	9 cc.

3^e essai :

Prise d'essai	2 cc.
CO pour 1.000 cc.	13 cc.

10° GRAISSE DE BŒUF.

Prise d'essai	3 gr. 50
CO pour 1.000 gr.	9 cc.

11° GÉLATINE.

Prise d'essai	2 gr.
CO pour 1.000 gr.	18 cc.

12° ACIDE URIQUE.

Prise d'essai 1 gr.	
CO trouvé.. 9 cc. pour 1.000 gr. d'acide urique.	

13° VIANDE.

Des fragments de viande furent mis à digérer avec de la pancréatine à 40°. Sur le liquide filtré, au bout d'un mois environ, nous avons recherché l'oxyde de carbone. Cette recherche fut positive.

14° CHLOROFORME ANESTHÉSIQUE.

Desgrez et Nicloux ayant attiré l'attention sur l'augmentation de l'oxycarbonémie au cours des anesthésies au chloroforme, nous avons soumis ce corps directement à l'expérimentation.

1^{er} essai :

Prise d'essai. 0 cc. 50.

CO trouvé .. 100 cc. pour 1.000 cc. de chloroforme.

2 essai :

Prise d'essai. 1 cc.

CO trouvé .. 104 cc. pour 1.000 cc. de chloroforme.

Nous n'avons pas utilisé l'acide formique, car ce produit sert à la préparation de l'oxyde de carbone dans les laboratoires.

D'autre part, nous avons fait une série d'expériences sur l'acide phosphorique, afin de nous rendre compte si cet acide contenant quelques impuretés, pouvait être une cause d'erreur. Nous avons utilisé des acides phosphoriques officinaux de provenances différentes ou de titres différents — 90 %. Dans aucun cas, nous n'avons pu déceler la présence d'un gaz présentant les caractères spectroscopiques de l'oxyde de carbone.

De même, si l'on employait des concentrations différentes d'acide phosphorique et une même solution d'urée, les résultats obtenus n'offraient pas de variations sensibles. Par exemple, pour une prise d'essai de 0 gr. 20 d'urée, nous avons trouvé :

Pour 25 cc. d'acide phosphorique :

1.350 cc. de CO pour 1.000 gr.

Pour 15 cc. d'acide phosphorique :

1.290 cc. de CO pour 1.000 gr.

Mais nous avons voulu rendre compte de l'importance réelle de l'oxyde de carbone ainsi libéré à partir du sang normal. Arbitrairement, nous avons constitué une solution que nous appellerons « sang artificiel », où nous avons réuni quelques constituants du sang ou substances analogues, à des teneurs voisines des concentrations normales. La constitution en est la suivante :

Glucose	0 gr. 13
Phosphate monopotassique	0 gr. 23
Bicarbonate de soude	0 gr. 45
Chlorure de sodium	0 gr. 66
Glycérophosphate de soude . . .	0 gr. 07
Urée	0 gr. 02
Cholestérine	0 gr. 11
Graisse de bœuf	0 gr. 70
Gélatine	7 gr.
Eau distillée	q.s.p. 100 cc.

Nous avons trouvé par la méthode spectroscopique au sang une teneur de 4,03 cc. par litre de ce mélange. Par micro-eudiométrie, nous obtenons un chiffre très voisin : 4,34 cc. par litre.

Dans le tableau suivant, nous allons réunir l'ensemble des résultats obtenus à partir de diverses substances existant normalement dans le sérum ou ayant des analogies avec certains constituants du sang.

Substances	Dosage eudiométrique		Dosage spectroscopique	
	Prise d'essai	CO en cc. 0/00	Prise d'essai	CO en cc. 0/00
Urée pure	0 gr. 20	1495	0 gr. 10	1750
Urée recristallisée	0 gr. 20	1400	0 gr. 20	1340
Glucose	0 gr. 91	395	0 gr. 38	359
			0 gr. 50	370
Glycérine			10 cc.	13
Glycérophosphate de chaux			0 gr. 20	1136
			0 gr. 10	971
Glycérophosphate de soude			0 gr. 10	1562
Acide oxalique.			0 gr. 063	1080
			0 gr. 063	956
Acide lactique off.			5 cc.	40
Alcool à 95° . .			4 cc.	7
			10 cc.	7
Ether acétyl-acétique			0,5 cc.	120
Acétone			5 cc.	9
			5 cc.	9
			2 cc.	13
Gélatine			2 gr.	18
Graisse de bœuf			3 gr. 5	9
Acide urique ..			1 gr.	9
Chloroforme . .			0,50	100
			1	104
Sang « artificiel »	23	4,34	20	4,04

Il apparaît donc, d'une façon évidente, que l'oxyde de carbone dégagé lors de l'extraction des gaz du sang, pourrait être considéré comme un *arte fact*, au moins pour une certaine partie. En effet, les constituants les plus significatifs du sang libèrent, d'une façon très nette, de l'oxyde de carbone.

Le dosage de ce gaz dans le sang, par les méthodes chimiques, exige en premier lieu l'extraction des gaz du sang. Il est vrai que d'autres méthodes ont été proposées, comme celle de Van Slyke [87] ou celle de Pilaar [88] au ferricyanure-acétique. Mais la technique la plus logique, généralement adoptée, est celle de Nicloux. Elle libère, en effet, complètement l'oxyde de carbone uni à l'hémoglobine. C'est là une vérité qui n'est plus à démontrer.

Ainsi donc, dans les conditions opératoires, à 110°, en milieu fortement acide, de petites quantités d'oxyde de carbone peuvent prendre naissance à partir de substances chimiques définies et insoupçonnées. D'une part, ces corps sont des constituants normaux du sang, tels que glucose, urée, acide oxalique... D'autre part, les quantités d'oxyde de carbone ainsi libérées sont de l'ordre de celles que l'on peut rencontrer dans le sang normal, dans le sang de certains intoxiqués chroniques ou au cours de certains états pathologiques.

L'expérience est extrêmement concluante. On dose

[87] SENDROY et LIU. — *Journ. biol. Chem.*, 1930, 89, p. 133.

[88] PILAAR. — *Journ. biol. Chem.*, 1939, 83, p. 43.

CHRISTMANN et RANDALT. — *Journ. biol. Chem.*, 1933, 102, p. 595.

de petites quantités d'oxyde de carbone, au moins pour une part, formées artificiellement lors de l'extraction classique des gaz, au cours de phénomènes de clivage moléculaire difficiles à définir, mais indiscutables.

Il est bien entendu que cette partie de nos conclusions n'intéresse que le dosage d'oxyde de carbone normal ou pseudo-normal ou de concentration peu éloignée. Dans les intoxications massives, la libération artificielle de petites quantités d'oxyde de carbone est insignifiante auprès des quantités qui sont fixées sur le pigment respiratoire.

Néanmoins, nous devons nous demander quelle est la position nouvelle que l'on doit attribuer à l'oxy-carbonémie normale.

Problème de l'oxyde de carbone dit normal dans le sang

L'étude de l'oxyde de carbone dans le sang normal, dont l'existence fut signalée pour la première fois par Grehan, a été reprise et complétée par Nicloux [89].

Il fit porter ses recherches sur du sang d'animaux vivants dans des conditions très différentes. Mais afin de confirmer ses dosages, faits par la méthode à l'acide iodique, il institua les trois séries d'expériences suivantes.

Dans une première série, il utilise « la propriété qu'a l'hémoglobine oxycarbonée de résister à l'action

[89] NICLOUX. — *Loc. cit.*, p. 15.

du vide ». Après une extraction des gaz vers 40°, on fait dans un deuxième temps une nouvelle extraction en présence d'acide phosphorique et à 100°. Les gaz sont dosés dans le micro-eudiomètre et par la méthode au sang. Les résultats sont concordants.

Dans une seconde série, du sang normal réduit est saturé de bioxyde d'azote. Après une agitation vigoureuse, l'oxyde de carbone libéré est débarrassé de l'excès de bioxyde d'azote par addition d'un excès d'oxygène. L'oxyde de carbone est alors recherché par la méthode au sang.

Enfin, Nicloux, après avoir fait respirer à un sujet normal de l'oxygène pur, recueille les gaz expirés. Il se débarrasse de l'oxygène et du gaz carbonique par l'hydrosulfite et recherche l'oxyde de carbone par la méthode au sang. Dans tous les cas, le résultat fut positif.

Cet ensemble de faits nous a conduits à pratiquer une autre série d'expériences. Nous avons utilisé pour cela du sang d'urémiques et de diabétiques. Dans un premier dosage nous déterminons la quantité d'oxyde de carbone libérable de ce sang. Puis, nous déplaçons ce gaz préexistant de sa combinaison avec l'hémoglobine par un barbotage prolongé d'oxygène — environ huit litres d'oxygène. Les gaz évacués sont recueillis. Du sang réduit est alors mis au contact de ces gaz, débarrassés au préalable de l'oxygène par l'hydrosulfite [90]. On agite fortement le gaz avec le sang et on pratique alors un dosage habituel de

[90] NICLOUX. — *C. R. Soc. biol.*, 1929, 100, p. 861.

l'oxyde de carbone. D'autre part, sur le sang ayant subi cette action de l'oxygène, un dosage était aussi effectué. Voici résumé dans le tableau suivant les chiffres que nous avons obtenus :

Malade	Dosage de CO en cc. 0/00 avant barbotage de l'oxygène	Dosage de CO en cc. 0/00 après barbotage d'oxygène	Dosage de CO en cc. 0/00 dans les gaz recueillis
Urémique. 6 gr. 16 d'urée par litre de sang.	11,67	11,11	
Diabétique. Glycémie : 2 gr. 80 0/00.	7,90	7,10	1,05
Diabétique. Glycémie : 4 gr. 0/00.	7,50	6,60	1,20
Ancien intoxiqué aigu.	9,10	8,30	0,95

En réalité ce n'est pas directement le dosage de l'oxyde de carbone libéré ; mais il y a reprise par le sang, donc influence de ce gaz libérable par le sang-réactif. En effet, du sang d'un diabétique (glycémie 2 gr. 20 0/00, CO=7,20 cc. par litre de sang) est traité par l'oxygène, comme précédemment. Dans les gaz évacués et recueillis, nous n'avons pu mettre en évidence, par la méthode spectroscopique, de l'oxyde de carbone.

Il s'agit là de dosages effectués à l'aide de petites quantités de sang, ce qui explique les erreurs minimales par excès ou par défaut, notées sur les différents chiffres trouvés.

Ces dernières expériences nous paraissent particulièrement démonstratives : à côté d'oxyde de carbone facilement dégagé du sang par l'oxygène et, il est vrai en quantité restreinte, nous pouvons libérer par l'acide phosphorique, à chaud, des quantités de beaucoup supérieures d'oxyde de carbone. Celui-ci est sans discussion un *arte fact*.

L'expérience de Nicloux [91] est particulièrement démonstrative. Elle montre la libération d'oxyde de carbone *in vitro* à partir de glucides, en liqueur faiblement alcaline, sous l'influence de l'oxygène pur et également en présence d'air atmosphérique. Quand il fait respirer de l'oxygène pur pour recueillir l'oxyde de carbone éventuellement déplacé, ne produit-il pas *in vivo* de l'oxyde de carbone, dans des conditions très voisines de ses expériences *in vitro* ? Nous hésitons dès lors à admettre la conclusion de Nicloux : « La combustion du glucose, et du glucose seul, doit, selon toute vraisemblance, être à l'origine de l'oxyde de carbone trouvé normalement dans le sang », s'il faut l'entendre sous la forme d'une combustion physiologique.

Pour trancher le conflit des deux interprétations, il faudrait évidemment une autre méthode d'extraction qui ne puisse être suspectée de fabriquer de l'oxyde

[91] NICLOUX. — *Bull. Soc. Ch. biol.*, 1928, 10, p. 1135.

de carbone. La méthode au ferricyanure acétique ne semble pas exempte de ce reproche.

Critiques

1° Si l'on est amené à concevoir, que certaines molécules libèrent si facilement de petites quantités d'oxyde de carbone au cours de l'extraction, on pourrait envisager que l'action du barbotage de l'oxygène dans le sang pourrait réaliser des oxydations très énergiques et libérer de l'oxyde de carbone. Il n'est pas interdit de penser que le bioxyde d'azote, réactif énergétique, ne puisse agir de même. L'oxyde de carbone ainsi libéré ne serait lui-même alors qu'un *arte fact*.

2° Si l'on déduit des glycémies des diabétiques ou des azotémies des urémiques les quantités d'oxyde de carbone que pourraient libérer le glucose ou l'urée correspondant, on constate que celles-ci sont nettement inférieures aux quantités effectivement trouvées. Ces dernières sont élevées et nos chiffres confirment ceux de Loeper.

3° Mais l'interprétation que nous envisageons est radicalement opposée à celle de cet auteur. Nous prenons comme base l'existence d'un oxyde de carbone *arte fact* engendré à partir de substances labiles au cours de l'extraction des gaz. Nous sommes ainsi amenés à envisager que le trouble pathologique pourrait être créateur de substances nouvelles ou en concentrations plus élevées que normalement. Celles-ci, assez labiles dans les conditions d'extraction des gaz,

libéreraient ainsi l'oxyde de carbone que l'on trouve au dosage.

4° Dès lors il paraît vraisemblable que les troubles de l'intoxication chronique par l'oxyde de carbone ne sont plus dus à CO, présent effectivement dans le sang, mais à des troubles métaboliques. Le témoin de ceux-ci pourrait être les substances labiles précédemment envisagées.

5° La persistance de l'oxyde de carbone dans les intoxications chroniques a été démontrée par de nombreux auteurs, en particulier Kohn-Abrest et Loeper [92]. Nous avons d'ailleurs retrouvé des résultats analogues. Mais cette persistance de l'oxyde de carbone est due probablement à l'interprétation erronée, à laquelle conduit la libération d'oxyde de carbone, selon la méthode de Nicloux adoptée par ces auteurs. Cet oxyde de carbone, dont la majeure partie est un *arte fact*, serait cependant le témoin d'une déviation du métabolisme sous l'influence de l'oxyde de carbone chronique.

Il nous répugne, en effet, et en cela en parfait accord avec la loi d'action de masse démontrée par Nicloux, d'admettre que l'oxyde de carbone puisse persister longtemps dans le sang, en dehors de tout apport nouveau. Car ce gaz se trouve en lutte avec des quantités considérables d'oxygène apporté par la respiration normale.

[92] KOHN-ABREST. — *Soc. Méd. lég. de France*, 14 nov. 1938.

LOEPER. — *Journées Intern. de Path. et d'Org. du travail*, Paris, juin 1937.

LOEPER et TONNET. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1939, p. 312.

*
**

Il nous semble qu'à cette conception on pourrait rattacher le cas des intoxiqués par le chloroforme. Desgrez et Nicloux, puis de Saint-Martin, constatèrent [93] l'augmentation de l'oxycarbonémie normale au cours de l'anesthésie chloroformique. Cette augmentation serait due, d'après ces auteurs, à une décomposition partielle de l'anesthésique.

Nous avons observé les mêmes faits dans ces cas d'anesthésie, mais là encore, les quantités d'oxyde de carbone que donnerait le chloroforme sont insignifiantes, ainsi que nous l'avons vu précédemment (expérience N° 14).

Il faut rappeler qu'à la suite de ces anesthésies, on rencontre souvent des réactions hépatiques.

Voici les résultats que nous avons obtenus chez un jeune homme de 19 ans, opéré pour un bec-de-lièvre.

Au cours de la première opération, il fut employé 60 grammes de chloroforme.

Avant l'anesthésie :

CO 12,02 cc. par litre de sang.

Après l'anesthésie :

CO 29,15 cc. par litre de sang.

Lors de la deuxième opération, faite 10 jours après, on n'utilise que 30 grammes de chloroforme.

Immédiatement après l'anesthésie :

CO 17,12 cc. par litre de sang.

15 minutes après :

CO 10,68 cc. par litre de sang.

75 minutes après l'opération :

CO 6,57 cc. par litre de sang.

[93] NICLOUX. — *Loc. cit.*, p. 12 et 22.

Il est donc certain que, sous l'action du chloroforme, le taux de l'oxyde de carbone augmente rapidement dans le sang. Mais son élimination est rapide, le malade n'ayant pas été soumis à l'oxygène.

De Saint-Martin [94] avait déjà montré, qu'à la suite d'inhalation de chloroforme, on pouvait trouver dans le sang de faibles quantités d'oxyde de carbone. L'extraction des gaz du sang était faite dans le vide, à 40°, en présence d'un acide organique. Mais, d'après ses conclusions, il ne semble pas que l'oxyde de carbone, ainsi extrait, préexiste dans le sang : « Ce gaz préexiste-t-il dans le sang ? Je ne le crois pas et je pense plutôt qu'il prend naissance, probablement par l'action de l'acide sur une substance contenue dans le sang, et cela par un mécanisme analogue à celui qui produit des traces d'oxyde de carbone lors du dosage de l'oxygène au moyen des pyrogallates alcalins ».

Examen du sang en lumière infra-rouge

Enfin il nous paraît intéressant de signaler les travaux récents effectués sur le comportement optique du sang en lumière infra-rouge.

Le sang examiné en lumière infra-rouge se comporte très différemment selon que le pigment est à l'état d'oxyhémoglobine, de carboxyhémoglobine ou d'hémoglobine réduite. La carboxyhémoglobine et l'hémoglobine réduite sont parfaitement transparents,

[94] DE SAINT-MARTIN. — *J. P. C.*, 1898, 7, 292.

tandis que l'oxyhémoglobine est nettement opaque. La différence est excessivement nette avec des plaques photographiques sensibilisées spécialement pour l'infra-rouge.

Du reste les conclusions de Merkelbach [95], qui l'un des premiers s'est rendu compte du phénomène, sont extrêmement nettes :

« De l'oxyhémoglobine dissoute, hémolysée, montre une bande d'absorption large, dont le maximum est à 0,92 μ . Celle-ci manque à la carboxyhémoglobine et à l'hémoglobine réduite.

« Elle doit être considérée comme spécifique de l'oxyhémoglobine. »

En conséquence, l'oxyhémoglobine apparaît sombre vis-à-vis de la carboxyhémoglobine et celle-ci, transparente sur les photographies dans l'infra-rouge, réalisé avec le matériel infra-rouge de commerce.

Du sang oxycarboné, non hémolysé, apparaît blanc sur des photographies à l'infra-rouge, parce que la carboxyhémoglobine à l'état colloïdal ne laisse pas passer l'infra-rouge.

L'expérimentation sur l'animal, de même que les observations cliniques, montrent que par les photographies à l'infra-rouge une intoxication oxycarbonée peut être démontrée pendant plus longtemps que par les autres méthodes spectrochimiques usuelles.

Truffert [96], d'autre part, a pu constater que le sang oxycarboné, après avoir été régénéré *in vitro* par passage d'un courant d'air ou d'oxygène, garde sa transparence aux radiations infra-rouges.

[95] MERKELBACH. — *Schw. Med. Wochenschr.*, 1935, 65, 1142.

[96] TRUFFERT. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1941, p. 300.

De même dans l'oxycarbonisme chronique, où l'oxyde de carbone persiste longtemps, cette transparence du sang est à peu près proportionnelle, dit-il, à la quantité d'oxyde de carbone existant dans le sang. L'auteur a pu suivre la diminution de la transparence du sang parallèlement à l'élimination progressive de ce gaz.

Au contraire, chez les intoxiqués aigus, où l'oxyde de carbone disparaît rapidement, la transparence du sang aux radiations infra-rouges peut persister un certain temps, alors qu'il n'existe plus d'oxyde de carbone dans le sang. Cette transparence est souvent supérieure à celle assez faible du sang d'intoxiqués chroniques contenant de faibles quantités de ce gaz.

Enfin Truffert a étudié la transparence aux radiations infra-rouges de divers sangs pathologiques, aucun de ceux-ci ne s'est montré transparent à l'infra-rouge.

Par ailleurs Duvoir et Truffert [97] ne trouvent pas de persistance de l'oxyde de carbone dans l'intoxication chronique chez le lapin, comme cela se passe chez l'homme. Ils forment alors l'hypothèse de trois formes d'oxycarbonisme :

1° Dans les cas aigus l'oxyde de carbone ne se fixe que sur le sang, d'où il s'élimine rapidement ;

2° Dans l'oxycarbonisme chronique, où l'inhalation de l'oxyde de carbone est continue, on aurait de la polyglobulie de défense et élimination rapide de ce gaz ;

[97] DUVOIR et TRUFFERT. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1941, p. 300.

3° Dans l'oxycarbonisme discontinu, résultant d'une succession d'intoxications subaiguës, on aurait de l'anémie et surtout persistance de l'oxyde de carbone dans le sang. Suivant Truffert on aurait ainsi l'idée d'une fixation de ce gaz dans les tissus.

*
* *

Ces travaux, partant de données scientifiques d'ordre tout différent, à savoir la propriété optique des pigments respiratoires examinés aux radiations infra-rouges, sont du plus haut intérêt. Cependant nous regrettons de ne voir mentionner de relations quantitatives entre la quantité d'oxyde de carbone ou de carboxyhémoglobine présente dans le sang et la transparence effective de celui-ci.

Existe-t-il une limite inférieure de sensibilité, analogue à celle que présente le déplacement de la bande de gauche du spectre de l'oxyhémoglobine en présence de carboxyhémoglobine ? Ni dans les travaux de Merkelbach, ni dans ceux de Truffert, il n'est fait mention de dosages d'oxyde de carbone. C'est une lacune qui gêne fort pour transposer les résultats de ces auteurs et les comparer aux nôtres.

Du reste, il existe une certaine opposition entre les conclusions de Merkelbach et celles de Truffert. Ce dernier dit, en effet, que du sang oxycarboné, régénéré par de l'oxygène, garde sa transparence aux infra-rouges. Par contre, Merkelbach annonce que l'oxyhémoglobine, qui s'est formée au cours de la régénération, a comme propriété spécifique de rester régénérée dans les expériences de Truffert, a

comme propriété spécifique de rester sombre aux radiations infra-rouges.

D'autre part, il ne semble pas, d'après les conclusions de Truffert, qu'il y ait de relations de proportionnalité entre la quantité de la carboxyhémoglobine existant réellement dans le sang et la transparence du sang.

Si ces travaux sont confirmés, ils enlèvent une grande partie de l'intérêt de cette méthode physique, déjà de réalisation assez difficilement abordable pour de nombreux laboratoires.

CONCLUSIONS

I. — La nocivité de l'oxyde de carbone, même à faible concentration, mais longtemps inhalé, est à l'origine des troubles pathologiques de l'intoxication chronique, dont le syndrome, bien qu'assez mal délimité, est de moins en moins discuté.

Le test le plus sûr qui permet d'affirmer l'intoxication oxycarbonique chronique est la mise en évidence et le dosage de l'oxyde de carbone dans le sang. Les minimales quantités d'oxyde de carbone que pourrait contenir le sang, dans ces cas, exigent des méthodes très sensibles, plus sensibles notamment que la spectrométrie.

II. — Nous avons appliqué [1] au dosage de minimales quantités d'oxyde de carbone dans le sang, la modification apportée par M. le Professeur agrégé Chambon [2] à la méthode classique de Nicloux de recherche de ce gaz dans l'air.

Après extraction des gaz suivant la méthode de Nicloux, dans le vide, à 110°, en présence d'acide phosphorique, à partir d'une dizaine de centimètres

[1] CHAMBON et SIMON. — *C. R. Soc. biol. Lyon*, 16 juin 1941.

[2] CHAMBON. — *C. R. Soc. biol. Lyon*, 16 juin 1941.

cubes de sang rigoureusement mesurés, nous diluons ces gaz dans de l'air pur. Nous procédons alors à la recherche et au dosage de l'oxyde de carbone dans ce mélange, privé d'oxygène, en utilisant le barbotage dans du sang réduit placé dans le tube d'Allihn, à diaphragme en verre poreux, utilisé par cette modification de M. Chambon.

Notre méthode, utilisable avec des quantités plus réduites de sang que celles nécessitées pour la détermination micro-eudiométrique, suivant Nicloux, nous a donné des valeurs du même ordre de grandeur que celles obtenues en opérant avec la méthode eudiométrique.

III. — Dans le sang normal, nous avons ainsi trouvé des valeurs moyennes de 3,5 cc. d'oxyde de carbone par litre.

Au cours de l'intoxication chronique, les valeurs d'oxyde de carbone trouvées sont variables entre 5 et 18 cc. par litre, du même ordre que celles relevées par Kohn-Abrest, et sans relation bien marquée avec l'importance des troubles pathologiques.

La fin de l'élimination de l'oxyde de carbone, dans le décours de l'intoxication aiguë, paraît se poursuivre assez lentement, pour aboutir à des teneurs en oxyde de carbone légèrement supérieures à celles du sujet normal.

En dehors des cas où l'origine exogène de l'oxyde de carbone est manifeste, au cours de certains états pathologiques : diabète surtout, urémie, et plus irrégulièrement pneumonie, cancer ou maladie de Base-

dow..., nous avons pu libérer des quantités d'oxyde de carbone assez élevées, dépassant parfois 20 cc. par litre. Ces observations confirment, notamment dans le cas des diabétiques, les travaux de Loeper.

IV. — D'où vient cet oxyde de carbone ? Question d'autant plus difficile à résoudre que l'on connaît le déplacement de ce gaz de sa combinaison avec l'hémoglobine, sous l'influence d'un grand excès d'oxygène, dans le conflit entre ces deux gaz, d'après les travaux de Nicloux.

L'expérience nous a montré qu'au cours des manipulations de l'extraction des gaz selon la méthode de Nicloux, on pouvait obtenir des dégagements notables d'oxyde de carbone à partir de solutions aqueuses d'urée, de glucose, et en moindre quantité à partir de l'acide oxalique, de l'acétone..., du chloroforme qui peut se trouver éventuellement dans l'organisme.

Toutefois, les quantités d'oxyde de carbone libérables à partir des sangs de diabétiques, d'urémiques sont nettement supérieures à celles que pourraient libérer le glucose ou l'urée qu'ils contiennent.

De plus, en déplaçant à froid, par barbotage prolongé d'oxygène dans ces sangs, l'oxyde de carbone qui pourrait préexister, on n'obtient que de minimes quantités d'oxyde de carbone, de l'ordre de 1 cc. ou même inférieures.

Il en résulte donc que, au moins dans ces états pathologiques, diabète, urémie, une notable partie de l'oxyde de carbone libéré au cours de l'extraction des gaz est un *arte fact*.

Rappelons que les quantités d'oxyde de carbone en cause ici sont insignifiantes à côté de celles que l'on rencontre dans les intoxications aiguës et que les précédentes conclusions n'infirmant en rien la valeur de la méthode chimique d'extraction de l'oxyde de carbone dans ces cas d'intoxication massive.

V. — On est donc conduit à admettre dans le sang l'existence en quantités anormalement élevées, dans divers états pathologiques, de certaines substances chimiques assez labiles pour dégager de l'oxyde de carbone dans les conditions de l'extraction classique des gaz du sang selon Nicloux.

Dès lors, il est possible de concevoir que la présence de ces substances labiles, génératrices d'oxyde de carbone *in vitro*, et jusqu'ici insoupçonnées, résulte d'une déviation du métabolisme physiologique. Ainsi pourraient s'expliquer les troubles de l'intoxication oxycarbonique chronique, beaucoup plus en rapport avec l'altération du métabolisme provoquée par le passage de l'oxyde de carbone dans l'organisme qu'avec la quantité d'oxyde de carbone réellement persistante dans le sang.

Des recherches nouvelles paraissent nécessaires. Dans une première direction, la méthode d'extraction du seul oxyde de carbone préexistant est à trouver. La méthode d'examen du sang en lumière infra-rouge de Merkelbach, reprise par Duvoir et Truffert, ne conduit pas encore à des conclusions univoques. Mais, une orientation pathogénique nous paraît par-

ticulièrement indiquée, qui viserait à définir les substances labiles en cause, témoins du trouble métabolique, à situer leur origine, leur devenir et leur rôle pharmacodynamique.

Vu :

LE DOYEN :
JEAN LEPINE.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
A. MOREL.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 24 Juin 1944.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

POUR LE RECTEUR ET PAR DÉLÉGATION :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
GARRAUD.

BIBLIOGRAPHIE

- BACROFT (J.), MURRAY (C. D.), SANDS (J.) and WEISS (R.). — The influence of the spleen in carbon monoxide poisoning. *Journ. of Physiol.*, 1925, 60, 79.
- BALTHAZARD (V.). — Détermination spectrométrique du coefficient d'empoisonnement, dans l'intoxication oxycarbonée. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1924, 6, 817.
- BECK (H.) and SUTER (G.). — Role of carbon Monoxide in the causation of myocardial disease. *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 1938, 110, 1932.
- BELLON (M. P.). — Automobiles pour le transport en commun. Danger des gaz d'échappement. *Ann. d'Hygiène*, 1934, p. 736.
- BERGER (W.) und GRILL (H.). — Perniciosa durch chronische kohlenoxydvergiftung. *Folia haematologica*, 1936, p. 398.
- BILLAZ. — Les gaz d'échappement des automobiles étudiés des points de vue de la perte d'essence et l'hygiène publique. *La Vie technique et industrielle*, 1926, 2.
- BINET (L.). — 2° Rapport de la commission des accidents causés par les appareils de chauffage. *Ac. Méd.*, 1941, d'après *P. M.*, 1941, p. 268.
- BOUVET (G.). — Contribution à l'étude de l'intoxication oxycarbonée. *Thèse Pharm. Lyon*, 1933.
- BRANDT (A.). — L'intoxication chronique par l'oxyde de carbone et son effet particulier sur le système

- nerveux central. *Arch. Gewerbepathol. u. Gewerbehyg.*, 1934, 5, 433 ; d'après *Ch. Ind.*, 1935, 34, 75.
- BREITENECKER (L.). — Rapidité de l'élimination de l'oxyde de carbone du sang chez les survivants. *Deut. z. ges. gericht. Med.*, 1938, 29, 187 ; d'après *Chem. Abstr.*, 1938, 32, 3813.
- BURESCH (H.). — Méthode de dosage de minimales quantités d'oxyde de carbone dans le sang. *Arch. Gewerbepathol. u. Gewerbehyg.*, 1934, 5, 210 ; d'après *Ch. Ind.*, 1934, 32, 1331.
- BURREL (G. A.) and GAUGER (A. W.). — Vitiating of garage air by automobile exhaust Gases. *Chem. Abstr.*, 1919, 13, 2720.
- CAMPBELL (J. A.). — Comparison of the pathological effects of prolonged exposure to carbon monoxide with those produced by very low oxygen pressure. *Brit. Journ. Exptl. Path.*, 1929, 10, 304.
- CHAMBON (M.). — Dosage de l'oxyde de carbone dans l'air. Modifications à la méthode de Nicloux. *Soc. Biol. Lyon*, juin 1941.
- CHAMBON (M.) et SIMON (F.). — Dosage de l'oxyde de carbone pseudo normal dans le sang. *Soc. Biol. Lyon*, juin 1941.
- CHEVALLIER (P.) et DESOILLE (H.). — Les hémorragies des asphyxiés. Le rôle hémorragique des agonies aiguës. *Ann. de Méd.*, 1930, 28, 56.
- CHEVALLIER (P.) et MOUTIER (F.). — Sur un cas d'anémie pernicieuse avec lésions spéciales de l'estomac chez un homme ayant subi autrefois une intoxication oxycarbonée. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1939, p. 189.
- CHRISTMANN (A. A.) and RANDALL (E. L.). — A convenient and accurate method for the determination and detection of carbon monoxide in blood. *Journ. Biol. Chem.*, 1933, 102, 595.

- CLÉMENT (R.). — Une explication des phénomènes d'irritation provoquée par la fumée de tabac. *P. M.*, 1936, p. 618.
- COURMONT (J.), MOREL (A.) et MOURIQUAND (G.). — L'intoxication oxycarbonée lente. Ses symptômes frustes. *C. R. Ac. Méd.*, 1910, 64, 491.
- DAUTREBANDE (L.). — Les gaz toxiques. 1 vol., Masson, édit., Paris, 1933.
- DEROBERT. — L'atmosphère viciée des locaux d'habitation et de travail. *Act. Scient. et Industr.*, n° 415.
- DESOILLE (H.). — Les troubles nerveux dus aux asphyxies aiguës ou plus spécialement à l'asphyxie oxycarbonée. *Thèse Méd. Paris*, 1932.
- DINOIRE (E.). — La lutte contre l'oxyde de carbone pendant la guerre 1914-18. *Thèse Méd. Paris*, 1920.
- DUVOIR (M.), POLLET (L.), CHENEBAULT (J.) et Mlle TONNEVILLE (R.), en collaboration avec TRUFFERT (L.). — Intoxication oxycarbonée aiguë avec lésions cutanées ; syndrome néphritique et transparence persistante du sang aux radiations infrarouges. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1939, p. 747.
- DUVOIR (M.), TRUFFERT (L.), JARDIN (M.) et Mme TRUFFERT. — Etude expérimentale de l'oxycarbonisme chronique. La polyglobulie oxycarbonée et la persistance de l'oxyde de carbone dans le sang. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1941, p. 300.
- ERISHMANN (O.). — Neuere Fragen aus dem Gebiet der Arbeitshygiene. IV. Kohlenoxyd. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1939, 65, 1522.
- FABRE (R.). — Leçons de toxicologie. *Act. Scient. et Industr.*, n° 235.
- FARMER (J. C.) et CRISTENDEN (J. P.). — Etude de la teneur en oxyde de carbone du sang des ouvriers travaillant dans les aciéries. *Journ. Industr. Hyg.*, 1929, 11, 328 ; d'après *Ch. et Industr.*, 1930, 23, 623.

- FLANDIN (Ch.). — Nécessité d'une organisation prophylactique et thérapeutique contre les intoxications par l'oxyde de carbone. *Ac. Méd.*, 4 fév. 1941 ; d'après *P. M.*, 1941, p. 171.
- FLEIG (C.). — L'oxyde de carbone intervient-il dans l'intoxication par la fumée de tabac. *C. R. Ac. Sc.*, 1908, 146, 776.
- FROBOESE (V.). — La question de l'enrichissement de l'atmosphère des rues en gaz d'échappement des moteurs, en particulier en oxyde de carbone. *Gesundh. Ing.*, 1931, 54, 113 ; d'après *Ch. et Industr.*, 1931, 25, 1120.
- GETTLER (A. O.) et MATTICE (M. R.). — The normal carbon monoxide content in the blood. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1933, 2, 92.
- GILBRIN (E.). — Oxyde de carbone et circulation automobile. *Progrès Méd.*, 1939, p. 548.
- GRAEFE (E.). — Sur les intoxications par l'oxyde de carbone. *Petroleum*, 1934, 30, 1 ; d'après *Ch. et Ind.*, 1935, 33, 1363.
- GRASSBERGER (R.). — Die chronische Kohlenoxydvergiftung, ein Problem. *Wien. Med. Wochenschr.*, 1935, p. 733 et 761.
- GRUMING. — Les dangers de l'oxyde de carbone. *Arbeitsschutz*, 1940, 4, 115 ; d'après *Ch. et Industr.*, 1941, 45, 433.
- HALPERN (B. N.) et DUBOST (P.). — Recherche de la méthémoglobine. *Bull. Soc. Ch. Biol.*, 1939, 21, 717
- HOMAK (A.) and HAWAKY (J.). — Observations on the taking up of carbon monoxide by the haemoglobin of the spleen. *Journ. of Physiol.*, 1924, 59, 121.
- HARTMANN (H.). — Le principe du photomètre différentiel et son application pour la détermination de

- faibles quantités d'oxyde de carbone dans le sang. *Ergeb. Physiol. Biol. Chem. exptl. Pharmacol.*, 1937, 39, 413 ; d'après *Chem. Abstract.*, 1939, 33, 5019.
- HEIM DE BALZAC (F.), AGASSE-LAFONT (E.) et FEIL (A.). — Sur une cause nouvelle d'intoxication oxy-carbonée, souvent professionnelle. *P. M.*, 1927, 35, 529.
- HEUBNER. — Zur Frage der chronischen Kohlenoxydgasvergiftung. *Klin. Wochenschr.*, 1937, 16, 168.
- HIRTZ (E.). — Les intoxications oxycarbonées méconnues. *Bull. Méd.*, 1909, p. 35.
- HOFFMANN (W.). — Les dangers de l'oxyde de carbone à l'usine. *Zbl. Gewerbehyg.*, 1936, 23, 207 ; d'après *Ch. et Industr.*, 1938, 38, 260.
- HOFFMANN (W.). — Dangers de formation d'oxyde de carbone dans les fours à chaux de sucrerie. *Chl. Zuckerind.*, 1936, 44, 1008 ; d'après *Ch. et Industr.*, 1938, 38, 685.
- HOKE (E.). — Ueber die Aufnahme des Kohlenoxyds durch das Nervensystem. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1907, 56, 201.
- HOLTZ (J. C.). — Les moteurs Diesel employés à fond. Composition des gaz d'échappement de moteurs en bon état mécanique. D'après *Ch. et Industr.*, 1941, p. 336.
- JOETTEN (K. W.). — L'empoisonnement chronique par l'oxyde de carbone. *Arbeitsschutz*, 1932, 11, 237 ; d'après *Ch. et Industr.*, 1933, 29, 1080.
- KANDIBA (L.) et DAWYDOWA (E.). — Influence de l'oxyde de carbone sur l'immunité. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 100, 788.
- KAGAN (S.). — Détermination de l'oxyde de carbone d'après la méthode de Nicloux. *Bull. Soc. Chim. de France*, 1934, p. 1201.

- KILLICK (E. M.). — The acclimatisation of the human subject to atmosphere containing low concentrations of carbon monoxide. *Journ. of Physiol.*, 1936, 87, 41.
- KLING (A.) et FLORENTIN (D.). — Production de l'oxyde de carbone dans les flammes de différents gaz. *C. R. Ac. Sc.*, 1919, 169, 1404.
- KLOTZ (P.). — Intoxication oxycarbonée. *Avenir Médical*, 1935, p. 306.
- KOHN-ABREST (E.). — L'oxyde de carbone, les combustibles et l'hygiène. *Ch. et Industr.*, 1922, 7, 590.
- KOHN-ABREST (E.). — L'oxyde de carbone et l'hygiène. *Ann. d'Hyg. pub. ind. et soc.*, 1927, p. 213.
- KOHN-ABREST (E.). — Précautions à recommander pour éviter les accidents dus à l'oxyde de carbone. *Ann. d'Hyg.*, 1936, p. 583.
- KOHN-ABREST (E.). — Rapport sur une demande d'augmentation de la teneur en oxyde de carbone dans le gaz distribué par la Société du Gaz de Paris. *Ann. d'Hyg.*, 1937, p. 12.
- KOHN-ABREST (E.). — Elimination de l'oxyde de carbone dans le sang, dans le cas d'intoxication aiguë et dans le cas d'intoxication chronique. *Soc. Méd. Lég. de France*, 14 nov. 1938.
- KOHN-ABREST (E.). — Sur l'élimination de l'oxyde de carbone en cas d'intoxication aiguë et en cas d'intoxication chronique. *Ann. Fals. et Fraudes*, 1938, p. 198.
- LALLEMAND (S.). — De la non toxicité de l'oxyde de carbone pour des cellules indifférenciées. *Bull. Sc. Pharm.*, 1929, 36, 65.
- LANGDON (S. C.) et GAILEY (W. R.). — Carbon monoxide, a respiration product of *Nereocystis Luetkeana*. *Journ. of Amer. Chem. Soc.*, 1920, 17, 641.

- LÉPINE (R.) et BOULUD (R.). — Sur l'origine de l'oxyde de carbone contenu dans le sang normal et dans le sang des anémiques. *Journ. de Phys. et Path. Gén.*, 1906, p. 616.
- LITZNER (S. T.). — Empoisonnement par l'oxyde de carbone et polycytémie. *Arch. Gewerbepathol. u. Gewerbehyg.*, 1931, 1, 749 ; d'après *Ch. et Industr.*, 1931, 25, 1403.
- LOEPER (M.), BIOY (E.), TONNET (J.) et VARAY (A.). — L'oxyde de carbone dans le sang de quelques malades. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 1309.
- LOEPER (M.), BIOY (E.), TONNET (J.) et VARAY (A.). — L'oxycarbonémie dans certains états anémiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 119, 1319.
- LOEPER (M.) et TONNET (J.). — L'oxyde de carbone dans le sang des oxalémiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 1064.
- LOEPER (M.), BIOY (E.), GILBRIN (E.) et TONNET (J.). — L'oxycarbonémie endogène. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1936, p. 1676.
- LOEPER (M.), GILBRIN (E.) et SIGUIER (F.). — L'oxycarbonémie professionnelle. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1936, 1671.
- LOEPER (M.). — L'oxycarbonisme professionnel. *Journées Internat. de Path. et d'Org. du Travail*, Paris, juin 1937.
- LOEPER (M.). — Les oxycarbonémies ignorées. *Bull. Ac. Méd.*, 1939, p. 444.
- LOEPER (M.) et GILBRIN (E.). — L'oxycarbonémie endogène. *P. M.*, 1939, p. 1649.
- LOEPER (M.) et TONNET (J.). — L'oxyde de carbone dans le sang et les tissus chez les accidents aigus. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1939, p. 312.
- LOEPER (M.) et TONNET (J.). — L'oxycarbonémie des asphyxiques. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1940, p. 299.

- LOEPER (M.), VARAY (A.), CHASSAGNE (P.) et Mme DAVID. — Troubles cardiaques variables, multiples, transitoires, dans une intoxication oxycarbonée aiguë. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1941, p. 297.
- LOEPER (M.). — Oxyde de carbone endogène et maladie de Vaquez. *C. R. Ac. Méd.*, 1941, p. 338.
- LOEPER (M.). — L'oxycarbonisme des diabétiques. *Ac. Méd.*, 27 mai 1941 ; d'après *P. M.*, 1941, p. 603.
- LORIGA. — L'usine à gaz. Hygiène du travail. *B. I. T.*, Genève, 1937, fasc. 89.
- LUIGI DI PRISCO. — L'azione dell'ossido di carbonio « in vivo » ed « in vitro » ; sui processi di ossido-reduzione nei tessuti (muscoli striati vol., cervello, fegato e polmone). *Sperimentale*, 1932, 86, 445.
- MAHAIM (I.). — Maladie de Basedow par intoxication à l'oxyde de carbone. *Rev. Méd. Suisse Rom.*, 1940, 60, 558.
- DE SAINT-MARTIN (L.). — Les inhalations de chloroforme déterminent-elles la production d'oxyde de carbone dans le sang. *J. P. C.*, 1898, 7, 292.
- MAUPETIT et STEPHANI. — Un cas d'intoxication par le gaz d'échappement. *Journ. Méd. Bordeaux*, 1938, p. 553.
- MAY (J.). — Détermination rapide de très petites quantités de carboxyhémoglobine. *Arch. Gewerbepathol. und. Gewerbehyg.*, 1937, 8, 21 ; d'après *Chem. Abstr.*, 1937, 31, 574.
- MAYERS (R.) et RIVKIN (H.). — L'effet de l'oxyde de carbone chimiquement pur, du gaz d'éclairage et du gaz d'échappement d'automobile sur la fragilité des globules rouges du sang. *Journ. Ind. Hyg.*, 1930, 12, 300 ; d'après *Ch. et Ind.*, 1931, 25, 342.

- MERKELBACH (O.). — Infrarot-Absorption und Infrarot-Photographie der Normalen und der mit Kohlenoxyd (Leuchtgas) vergifteten Bluten. *Sch. Med. Wochenschr.*, 1935, 65, 1142.
- MOESCHLIN (S.). — Die Störung des Zuckerstoffwechsels nach der akuten Kohlenoxydvergiftung. *Acta Medica Scand.*, 1939, 102, 140.
- MONIATTE (M.). — L'oxyde de carbone en médecine militaire. *Strasbourg Méd.*, 1937, 287.
- NICLOUX (M.). — Oxyde de carbone et intoxication oxy-carbonée. 1 vol., Masson, édit., Paris, 1925.
- NICLOUX (M.). — L'oxydation de glucose en solution alcaline par l'oxygène ou l'air atmosphérique : production d'oxyde de carbone. Faits et hypothèses sur les conséquences biologiques de cette réaction. *Bull. Soc. Ch. Biol.*, 1928, 10, 1135.
- NICLOUX (M.). — Etude des produits gazeux qui prennent naissance par l'action de l'oxygène sur le glucose en milieu alcalin. Appareil et technique. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 28, 1225.
- NICLOUX (M.). — Production d'oxyde de carbone par action de l'oxygène ou de l'air atmosphérique sur le glucose en solution alcaline. Influence de la température et de l'alcalinité. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 28, 1548.
- NICLOUX (M.). — Dosage de l'oxyde de carbone dans des atmosphères en renfermant des quantités de l'ordre de 0,25 à 3 %. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 100, 861.
- NICLOUX (M.) et NEBENZAHL (H.). — L'oxydation de différents sucres en solution alcaline par l'oxygène gazeux du point de vue de la production d'oxyde de carbone. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 100, 864.
- NICLOUX (M.) et NEBENZAHL (H.). — Etude de l'oxydation des sucres en solution alcaline par l'oxy-

gène gazeux. Influence du pH sur la production d'oxyde de carbone. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 101, 189.

NICLOUX (M.) et NEBENZAHL (H.). — L'oxydation des glucides par l'oxygène moléculaire. Etude de l'action des phosphates. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 101, 720.

NICLOUX (M.). — L'oxyde de carbone et l'hygiène. *Ann. d'Hyg. Pub. ind. et soc.*, 1926, p. 637.

OLMER (D.) et RAYBAUD (A.). — Etude de la résistance globulaire au cours de l'intoxication par l'oxyde de carbone. *C. R. Soc. biol.*, 1923, 88, 1310.

PAVIOT (J. M.), FLORENCE (G.), JARRICOT (H. et L.). — Contribution physico-chimique à l'étude de l'état d'allergie. *Journ. Méd. Lyon*, 1934, p. 65.

PAVIOT (J. M.). — L'intoxication par l'oxyde de carbone lente. *Journ. Méd. Lyon*, 1938, p. 39.

PILAAR (W. M.). — Détermination of carbon monoxide in blood. *Journ. Biol. Chem.*, 1929, 83, 43.

RATHERY (A.), GLEY (P.), FRANC (J.) et GOURSAT (M.). — Sur la présence de l'oxyde de carbone dans l'air expiré. *Journ. Phys. et Path. Gén.*, 1932, 31.

RATHERY (A.), GLEY (P.), FRANC (J.) et GOURSAT (M.). — L'origine de l'oxyde de carbone sanguin. *Journ. Phys. et Path. Gén.*, 1932, p. 24.

RANWEZ. — Un cas exceptionnel d'intoxication par l'oxyde de carbone. Mort d'homme en automobile. *Bull. Acad. Roy. de Méd. de Belgique*, 1924, 4, 126.

ROFFO (A. E.). — Oxyde de carbone dans le sang des fumeurs. *Bol. Inst. Med. exptl. estud. cancer*, 1938, 14, 689 ; d'après *Chem. Abstr.*, 1939, 33, 738.

- RUHL et PEHGUNG (L.). — Zur Frage der Kohlenoxyd-intoxikation bei starken Rauchern. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1936, 13, 493, et *P. M.*, 1936, p. 1165.
- SAYERS (R. R.) et DAVENPORT (S. J.). — Carbon Monoxide Litterature. *Public Health Bulletin*, 1925, n° 150.
- SENDROY (J.) and LIU (S. H.). — Gasometric determination of carbon monoxide in the blood. *Journ. Biol. Chem.*, 1930, 89, 133.
- SCHMIDT (O.). — Der Gasanalytische nachweis von Kohlenoxyd im Blut, insbesondere bei Rauchern. *Klin. Wochenschr.*, 1939, 18, 938.
- SCHMIDT-LAMBERG (H.). — Les gaz toxiques de l'industrie automobile. *Zbi. Gewerbehyg. Unfallverth.*, 1929, 16, 304 ; d'après *Ch. et Industr.*, 1930, 23, 622.
- SCHULZE (E.). — Kohlenoxyd und Schilddrüse. *Arch. f. exptl. Path. u. Pharm.*, 1936, 180, 639.
- SCHULZE (E.). — Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels nach Kohlenoxydversgiftung. *Arch. f. exptl. Path. u. Pharm.*, 1936, 180, 649.
- SHOZO (Mikami). — CO, Hyperglycemia in the bilaterally splanchnectomized rabbit. *Tohoku Journ. exptl. Med.*, 1926, 8, 113.
- SLOSSE (A.). — La signification biologique et le dosage de l'acide formique. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1920, 2, 150.
- SUPCLE (K.). — L'intoxication chronique par l'oxyde de carbone. *Gas. u. Wasserfach.*, 1934, 77, 825 ; d'après *Ch. et Ind.*, 1935, 33, 1365.
- SYMANSKI (H.). — Empoisonnement en série par l'action chronique de l'oxyde de carbone. *Gas. u. Wasserfach.*, 1936, 79, 694 ; d'après *Chem. Abstr.*, 1936, 30, 8397.

- TAKESHI (Inoue). — Sucre et N. contenus dans le sang durant l'empoisonnement aigu par l'oxyde de carbone. *Tohoku Journ. exptl. Med.*, 1935, 27, 122 ; d'après *Chem. Abstr.*, 1939, 33, 7367.
- TASSILY (E.). — Techniques nouvelles concernant la détection de l'oxyde de carbone. *Bull. Sc. Pharm.*, 1923, p. 513.
- TCHERKESS (A.), DOUNAIEWSKI (M.) et KARPENKO (K.). — Intoxication oxycarbonée chronique. *Arch. Internat. Pharm.*, 1934, 49, 45.
- THAU (A.). — Action de l'oxyde de carbone dans le gaz de ville. *Gas. u. Wasserfach.*, 1930, 73, 348 ; d'après *Chim. et Industr.*, 1930, 24, 74.
- TOURNADE (M.). — L'inhalation de la fumée de tabac ; ses effets toxiques. *Soc. de Pathol. comparée*, 1937.
- TRUFFERT (L.). — La transparence du sang oxycarboné aux radiations infra-rouges. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1939, p. 745.
- VALCHERA (P.). — L'intoxication chronique par l'oxyde de carbone. *Med. Lavora*, 1936, 27, 355 ; d'après *Chim. et Industr.*, 1937, 38, 58.
- VIGNE (P.). — La pollution de l'atmosphère urbaine par les gaz d'échappement des moteurs à explosion. *L'Avenir Médical*, 1936, p. 260.
- WEIGERT (H.). — L'intoxication oxycarbonée chronique. *Thèse Méd. Lyon*, 1934.
- WITAS (P.). — Du rôle important de l'oxyde de carbone dans la toxicité du tabac. *L'Algérie Médicale*, 1933, 71.
- WINKELMANN (J.). — Dosage de la teneur en oxyde de carbone de l'atmosphère des garages. *Zbl. Gewerbehyg. Unfallverth.*, 1934, 21, 16 ; d'après *Ch. et Ind.*, 1934, 32, 578.

- WOTZKA (K.). — Zur Frage der Chronischen Kohlenoxydgasvergiftung. *Klin. Wochenschr.*, 1937, 16, 24 et 501.
- WRIGHT (I.) and MOFFAT (D.). — The effect of Tobacco on the peripheral vascular system. *Journ. of Amer. Med. Assoc.*, 1934, 103, 318.

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION	11
PLAN DU TRAVAIL	15

PREMIERE PARTIE

Causes principales de l'intoxication chronique ..	19
Pathogénie de l'intoxication oxycarbonée	27
Travaux antérieurs	37

DEUXIEME PARTIE

Exposé des techniques employées	45
Oxyde de carbone normal	63
Oxyde de carbone dans l'intoxication chronique.	65
Dosage de l'oxyde de carbone dans les suites de l'intoxication aiguë	69
Oxyde de carbone dans diverses affections patho- logiques	73
INTERPRÉTATIONS	81
CONCLUSIONS	103
BIBLIOGRAPHIE	109

IMPRIMERIE
BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU
42, QUAI GAILLETON, 42
LYON

